

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Marburg an der Lahn
Direktor: Professor Dr. med. R. Siegert

Untersuchungen über das Diphtherietoxinschutz-Phänomen von SEEMÜLLER

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

**in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn**

vorgelegt von

**Erika Textor, geb. Gotthold
aus Berlin**

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus dem Hygiene-Institut der Universität Marburg an der Lahn
Direktor: Professor Dr. med. R. Siegert

Untersuchungen über das Diphtherietoxinschutz-Phänomen von SEEMÜLLER

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Erika Textor, geb. Gotthold

aus Berlin

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 29. Juni 1967

gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. et Dr. med. dent. habil. H. Heuser

Referent: Dozent Dr. med. W. Schiff

Correferent: Prof. Dr. med. R. Siegert

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. Einleitung	1
B. Eigene Untersuchungen	4
Zur Methodik	4
1. Überprüfung von SEEMÜLLERS Diphtherietoxinschutzversuchen	5
2. Diphtherietoxinschutzversuche mit verschiedenen Blutbestandteilen	11
3. Weitere Versuche zur Klärung des Diphtherietoxinschutz-Phänomens	20
C. Besprechung der Ergebnisse	29
D. Zusammenfassung	35
E. Literatur	36



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554411_0042

A. E i n l e i t u n g

In den Jahren 1943 bis 1954 sind von SEEMÜLLER († 1956) eine grosse Anzahl tierexperimenteller Befunde veröffentlicht worden, die als SEEMÜLLER-Phänomen in die Literatur eingegangen sind (SEEMÜLLER 1943, 1944, 1945, 1946, 1947, 1948, 1949a, 1949b, 1950, 1951, 1953a, 1953b, 1954). Es handelte sich hierbei um eine angebliche Neutralisierung von Hämagglutininen (Hämolysinen) durch Diphtherietoxin sowie um eine vermeintliche humorale Umwandlung dieser Antikörper in Diphtherie-Antitoxin. Die im letzteren Falle sich äussernde Toxin-Neutralisierung stand für SEEMÜLLER in engstem kausalen Zusammenhang mit der toxinbedingten Hämagglutinin-Hemmung; beide intravitalen Vorgänge betrachtete er als wechselseitige Neutralisierung im Sinne einer spezifischen Antigen/Antikörper-Reaktion. Da seine Versuchsinterpretierungen nicht im Einklang mit üblichen immunologischen Vorstellungen standen (s. DOERR 1947), waren zahlreiche Autoren um die Klärung des Phänomens bemüht (REH, ARMANGUÉ, NOVEL und DEDIE 1944, ARMANGUÉ 1945, REGAMEY 1946a, 1946b, 1957, DOERR 1947, HOLL und H. SCHMIDT 1949, H. SCHMIDT 1953, 1954, 1955, 1961, H. SCHMIDT und G. SCHMIDT 1955, RYBICKA und KUDELSKI 1961)

Besonders eingehend ist das Phänomen von SCHIFF untersucht worden (SCHIFF 1959, 1961a, 1961b, 1961c, 1961d, 1962, 1964a, 1964b, 1964c, 1964d, 1964e). Mit dem Nachweis (SCHIFF 1961c, SCHIFF, SPELSBERG und GERBERSHAGEN 1962) und der Isolierung (SCHIFF 1964 c) des in Di-Toxin enthaltenen atoxischen Polypeptids "Diphthin" und des in Di-Seren vorhandenen diphthinspezifischen Antikörpers "Antidiphthin" (SCHIFF 1964c) sowie mit der Klarlegung von deren Wirkungsweisen (SCHIFF 1964a, 1964b, 1964c, 1964d) gelang ihm eine Abklärung von SEEMÜLLERs Hämagglutinin-Hemmungs-Phänomen: Das Diphthin vermag offensichtlich in vitro eine (sero-

logisch nicht erfassbare) selektive Bindung mit bestimmten Hämagglutininen und Hämolysinen einzugehen, die sekundär im tierischen Organismus zu einer Hemmung dieser Antikörper führt. Der gleiche Hemmungsmechanismus äussert sich als Hämolyseschutz gegen sechs bis acht Letaldosen eines artspezifischen Immunchämagglutinins(-hämolysins). Die spezifische Bindung von Diphtin an Antidiphthin schliesst eine zusätzliche Fixierung von Hämagglutinin aus und umgekehrt (SCHIFF 1964c). Unabhängig von diesen beiden Reaktionen Diphthin/Hämagglutinin und Diphthin/Antidiphthin läuft die Bindung zwischen eigentlichem Di-Toxin und -Antitoxin ab (SCHIFF 1964c). Unter Widerlegung der Ansichten SEEMÜLLERS und der Anschauungen anderer Autoren ist somit das Hämolyseschutz-Phänomen als ein streng diphthinbedingtes Geschehen zu betrachten.

Diese Feststellung führte zwangsläufig zu der Erkenntnis, dass SEEMÜLLERS toxinspezifische Interpretierung seines Di-Toxinschutz-Phänomens nicht zutreffen kann, wonach der bei Meerschweinchen nach Injektion von heterospezifischem Hämagglutinin eintretende Di-Toxinschutz auf einer humoralen Umwandlung dieser Antikörper in Di-Antitoxin beruhen soll. Wie SCHIFF (1964d) hierzu ausführte, ist beim sogenannten SEEMÜLLER-Phänomen streng zwischen einem Hämolyseschutz- und einem Di-Toxinschutz-Phänomen zu unterscheiden, denen ganz verschiedene Mechanismen zugrund liegen und die von SEEMÜLLER irrtümlich miteinander verknüpft worden sind. Hierauf weisen bereits folgende von SEEMÜLLER mitgeteilte Versuchsbeobachtungen hin: Während schon sehr geringe Toxinmengen (d. h. also im Rohtoxin enthaltene Diphthinmengen) eine sichere, von der Jahreszeit unabhängige und innerhalb weniger Stunden sich äussernde Hämolyseschutzwirkung besitzen, bleibt der durch ein (antitoxinfreies) Hämagglutinin (oder Präzipitin) in einer erforderlichen Mindestmenge von 1,0 ml (!) erzielbare Toxinschutz auf im Höchstfall eine Toxinletaldosis beschränkt (SEEMÜLLER 1944). Ausserdem tritt nach den Angaben SEEMÜLLERS (1944, 1951) der Toxin-

schutz nur unter nachstehenden Bedingungen auf:

- a) Die Toxininjektion (subc.) muss zwei bis drei Tage nach der Vorinjektion des artfremden hämagglutinierenden bzw. präzipitierenden Serums durchgeführt werden; gleichzeitig oder ein bzw. vier bis sieben Tage später injiziertes Toxin bleibt voll wirksam.
- b) Die optimale Versuchszeit ist in den Monaten September bis Mitte Januar. In der übrigen Jahreszeit ist ein Toxinschutz nur unter der Voraussetzung zu erzielen, dass eine dreimalige Serumvorinjektion in jeweils sechstägigem Abstand vorgenommen wird und die Toxinapplikation 2 1/2 - 3 Tage nach der letzten Impfung erfolgt.
- c) Die Meerschweinchen sollen ein Gewicht von ca. 300 g besitzen.
- d) Wegen einer grossen biologischen Streubreite müssen die Versuche an grösseren Tierkollektiven durchgeführt werden.
- e) Der Toxinschutz tritt nur bei Verwendung artfremder Seren ein. Die Serumdosis darf nicht weniger als 1,0 ml betragen, jedoch ist durch höhere Dosen kein höherer Schutzeffekt zu erreichen.
- f) Präzipitine bewirken einen besseren Toxinschutz als Hämagglutinine. Aus unbekannten Gründen besitzen allerdings nicht alle präzipitierenden (hämagglutinierenden) Seren diese Eigenschaft. Die beste Schutzwirkung haben alte abgelagerte Immunseren, die 3 - 4 Tage nach der letzten Antigenapplikation gewonnen worden sind.

Das Fehlen jeglichen kausalen Zusammenhangs zwischen den beiden Phänomena macht es verständlich, dass SEEMÜLLERS Darstellungen zahlreiche Unklarheiten und Widersprüche enthalten. So führte er z. B. kein einziges Versuchsbeispiel an, das eine wechselseitige (gleichzeitig oder wenigstens im Abstand von zwei bis drei Tagen erfolgende) Neutralisierung von Hämagglutinin und Di-Toxin belegte. Was die angebliche Umwandlung von Hämagglutinin in Di-Antitoxin angeht, so betrafen seine entsprechenden Versuche ausnahmslos artfremde (und bei subc. Applikation) verträgliche Seren. Zudem hatte SEEMÜLLER (1944, 1946) die Erfahrung machen müssen, dass

Meerschweinchen, die auf Grund einer aktiven Immunisierung Hämagglutinine oder Präzipitine gebildet hatten, zu keinem Zeitpunkt einen Schutz gegenüber Di-Toxin erwarben. Hierzu argumentierte er lediglich (SEEMÜLLER 1944), dass erst der Umweg über einen artfremden Organismus das Hämagglutinin bzw. Präzipitin zu einem Di-Antikörper umpräge, bzw. dass erst nach einer intravitalen Um- oder Abbauphase von zwei bis drei Tagen das verabreichte Globulin die Fähigkeit zu einer Bindung und Neutralisierung von Di-Toxin gewinne (SEEMÜLLER 1944, 1946). Was schliesslich SEEMÜLLERS Vermutung betrifft, dass das Di-Antitoxin aus der Bindung des arteigenen Hämagglutinins an das Di-Toxin entstehe (SEEMÜLLER 1946, 1953a), so ist dies durch keine Versuche bewiesen worden.

Da SEEMÜLLERS Di-Toxinschutzversuche bisher von keiner Seite überprüft worden sind, sollte mit nachstehenden Untersuchungen eine Klärung dieses noch ungelösten Teils des SEEMÜLLER-Phänomens versucht werden.

B. E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

Zur Methodik:

Für die Tierversuche sind Meerschweinchen im Gewicht von 250 bis 300 g verwendet worden. Als dosis letalis minima (dlm) wurde diejenige Di-Toxin-Mindestmenge bezeichnet, welche bei subc. Applikation ein Meerschweinchen innerhalb von drei bis fünf Tagen tötete. (Autoptische Befunde: Stark gerötete Nebennieren, hochgradige Injektion der Darmgefäße und sulziges Peritonealexsudat.) Bei dem verwendeten Toxin Nr. 3116 betrug die dlm 0,002 ml und beim Toxin Nr. 3243 0,0012 ml^{*)}). Überlebende Tiere sind nach 50-täg. Beobachtungszeit abgesetzt worden. Soweit bei den einzelnen Versuchsbeschreibungen nicht anders angegeben ist, benutzen wir für die Serumvorinjektionen ein 4 Jahre altes, bei - 15° C eingefrorenes Anti-

^{*)} Präparate der Behringwerke AG., Marburg/Lahn.

Kaninchenblut-Immunserum vom Schaf (KaScha-Serum) mit einem Hämagglutinin-titer von 1:2000 und einem Hämoly-sentiter von 1:1000.

1. Überprüfung von SEEMÜLLERs Diphtherietoxin-Schutz- versuchen

Wie einleitend erwähnt wurde, sind SEEMÜLLERs Di-Toxin-Schutzversuche nur unter bestimmten Voraussetzungen reproduzierbar, wobei insbesondere die jahreszeitliche Abhängigkeit und die zeitliche Begrenztheit des Phänomens hervorzuheben sind.

Für unsere ersten Versuche verwandten wir drei, mindestens 10 Jahre alte Immunseren, die aus dem wissenschaftlichen Nachlass von SEEMÜLLER stammten. Diese Seren sind uns durch die freundliche Vermittlung von Frau A. SEEMÜLLER von der schweizerischen Serum- und Impfanstalt in Bern zur Verfügung gestellt worden. Es handelte sich hierbei um zwei hämagglutinierende Anti-Meerschweinchenblut-Seren vom Schaf und ein "Anti-Pferd-Serum", dessen tierische Herkunft nicht verzeichnet war. Zusätzlich prüften wir die Schutzwirkung eines eigenen Anti-Kaninchen-Hämagglutinins vom Schaf (KaScha-Serum). Da diese Versuche im Juni durchgeführt wurden, beachteten wir die von SEEMÜLLER für diese Jahreszeit angegebene 3-malige Vorbehandlung.

Bei jeweils zwei Meerschweinchen erfolgte in 6-tägigem Abstand eine dreimalige Subcutaninjektion von jeweils 1,5 ml der oben genannten vier verschiedenen Seren. 2 1/2 Tage nach der letzten Injektion wurde den Tieren 1 dlm Di-Toxin verabreicht. Bei den Kontrolltieren unterblieben die Vorinjektionen.

Diese Versuche ergaben, dass die beiden Kontrolltiere drei bis vier Tage post inj. an der Di-Intoxikation eingingen, während bei den 8 serumvorbehandelten Meerschweinchen ein Schutzeffekt festzustellen war: Bei Verwendung der drei Seren von SEEMÜLLER überlebten von jeweils zwei Meerschweinchen eines, und bei jeweils dem

anderen Tier trat der Tod erst 6 bis 24 Tage nach der Toxininjektion ein. Beide mit dem (eigenen) Anti-Kaninchen-Hämagglutinin vom Schaf behandelten Meerschweinchen blieben am Leben.

Mit diesem KaScha-Serum wurden identische Toxinschutzversuche im Verlaufe eines Jahres durchgeführt, wobei in den Monaten November bis Januar eine einmalige, im Februar, März und Juni eine dreimalige und im Oktober sowohl eine einmalige wie dreimalige Serumvorbehandlung erfolgte. Die Toxininjektion ist einheitlich (1dlm) 2 1/2 Tage nach der (letzten) Serumapplikation vorgenommen worden. Bei den Versuchen im Monat Oktober prüften wir zusätzlich den Schutzeffekt einen und fünf Tage nach der Vorbehandlung.

Wie die Tabelle 1 zeigt, starben die insgesamt 22 Kontrolltiere (Meerschweinchen Nr. 28 bis 49) ausnahmslos zwei bis fünf Tage nach der Toxininjektion. Ebenfalls gingen (mit Ausnahme des Meerschweinchens Nr. 13) zehn der elf Tiere zugrunde, die einen oder fünf Tage vor der Toxininjektion Serum erhalten hatten, wenn auch (verglichen mit den Kontrolltieren) der Tod grossenteils verzögert eintrat. Im Gegensatz hierzu bestand 2 1/2 Tage nach der Serumgabe ein deutlicher Toxinschutz: Nach einmaliger Vorbehandlung überlebten sechs von neun Meerschweinchen (Nr. 4 bis 12) wobei die drei Ausfälle (Nr. 6, 11 und 12) bemerkenswerterweise zur Versuchsgruppe der "Grenzmonate" Januar und Oktober gehörten. Nach dreimaliger Hämagglutinin-Applikation überlebten alle sieben Meerschweinchen (Nr. 18 bis 24), d. h. in diesem Falle bestand keine Abhängigkeit des Schutzeffektes von der Jahreszeit.

Mit diesen Befunden konnten wir SEEMÜLLERS Beobachtung bestätigen, wonach 2 1/2 bis 3 Tage - nicht früher oder später - nach Vorinjektion eines artfremden Serums ein Schutz gegenüber einer Di-Intoxikation (1 dlm) eintritt. Auch erwies sich die Richtigkeit der jahreszeitlichen Abhängigkeit des Phänomens bzw. einer hierbei zu beachtenden unterschiedlichen Versuchsanordnung (ein- oder dreimalige Serum-Vorinjektion).

Tabelle 1

Schutzversuche an Meerschweinchen gegen 1 dlm Di-Toxin
bei Vorinjektion von Anti-Kaninchen-Hämagglutinin (Schaf)

Monat	Meerschw. Nr.	Überleb.zeit (Tage)	Meerschw. Nr.	Überleb.zeit (Tage)
a) Versuche von Oktober bis Januar- <u>1malige</u> Serum-Vorinjekt.				
1 Tag nach Vorinjektion			Kontrollen (ohne Vorinjektion)	
Oktober	1	4	28	4
	2	11	29	4
	3	26		
2 1/2 Tage nach Vorinjektion			Kontrollen (ohne Vorinjektion)	
Oktober	4	*	30	4
	5	*	31	5
	6	30		
November	7	*	32	4
	8	*	33	5
	9	*	34	4
Januar	10	*	35	5
	11	5	36	2
	12	3	37	3
5 Tage nach Vorinjektion			Kontrollen (ohne Vorinjektion)	
Oktober	13	*	38	4
	14	3	39	2
	15	7		
b) Versuche von Februar bis Oktober - <u>3malige</u> Serum-Vorinjekt.				
1 Tag nach 3. Vorinjektion			Kontrollen (ohne Vorinjektion)	
Oktober	16	6	40	4
	17	7	41	5
2 1/2 Tage nach 3. Vorinjektion			Kontrollen (ohne Vorinjektion)	
Oktober	18	*	42	4
	19	*	43	5
	20	*		
Februar	21	*	44	4
März	22	*	45	5
Juni	23	*	46	3
	24	*	47	3
5 Tage nach 3. Vorinjektion			Kontrollen (ohne Vorinjektion)	
Oktober	25	1 1/2	48	3
	26	2	49	3
	27	7		

Wie SEEMÜLLER mitteilte, besaßen die von ihm benutzten Seren keine toxin-neutralisierende Wirkung, weshalb der Toxinschutz nicht durch einen Gehalt an Di-Antitoxin verursacht sein konnte. Da dieser Sachverhalt für die Klärung des Di-Toxinschutzes äusserst wichtig war, untersuchten wir das von uns verwendete KaScha-Serum auf einen eventuellen Gehalt an Di-Antitoxin.

Für diese Untersuchungen führten wir Intracutan-
teste an depilierten Meerschweinchen durch. Als Test-
dosis verwendeten wir 1/200 dlm Di-Toxin, die mit 0,05 ml
abgestufter Mengen (1:1 bis 1:8) des Anti-Kaninchen-
Hämagglutinins gemischt und 1 Std. inkubiert wurde.
Die einzelnen Gemische injizierten wir in Dosen von
jeweils 0,1 ml. Kontrolltiere erhielten entsprechende
Gemische von Di-Toxin mit phys. NaCl-Lösung. Zwei Tage
später erfolgte die Ablesung.

Bei diesen Intracutanreaktionen konnten wir keinen
toxinneutralisierenden Effekt des Serums nachweisen,
was besagt, dass sein Antitoxingehalt zumindest unter
0,00005 A.E./ml liegen musste. Ein derart niedriger
(natürlicher) Antitoxingehalt konnte kaum die Ursache
der Toxinentgiftung sein. Im gegebenen Falle hätte zu-
dem der Toxinschutz einen Tag p. inj. grösser als nach
zwei bis drei Tagen sein müssen.

Demnach war die Annahme berechtigt, dass die Ein-
verleibung eines derartigen antitoxinfreien Serums im
tierischen Organismus irgendeine Reaktion hervorruft,
die zwei bis drei Tage p. inj. einen geringen Schutz
vor einer Di-Intoxikation bewirkt. Da SEEMÜLLER (1943,
1944, 1945, 1946, 1949a, 1949b, 1951) berichtet hatte,
dass es sich hierbei um in Di-Antitoxin umgewandeltes
Hämagglutinin handle, das passiv übertragbar sei, über-
prüften wir zunächst, ob die passive Übertragung von
Serum oder Plasma entsprechend vorbehandelter Meer-
schweinchen zu diesem Zeitpunkt eine Schutzwirkung für
normale Meerschweinchen besitzt.

Zum optimalen Zeitpunkt des Toxinschutzes, d. h.
2 1/2 Tage nach subcutaner Injektion von 1,5 bis 2,2 ml
KaScha-Serum entnahmen wir von mehreren Meerschweinchen
durch Herzpunktion möglichst grosse Mengen Vollblut oder
Citratblut (1:5). Jeweils 12,0 ml des gewonnenen Misch-

serums bzw. Mischplasmas wurden mit 0,3 ml Di-Toxin-Verdünnung gemischt und drei Stunden bei 37° C inkubiert. Hiernach wurde jedes Gemisch in einer Einzeldosis von 4,1 ml mit einem Gehalt an 1 dlm Di-Toxin jeweils drei Meerschweinchen subc. verabreicht. Drei Kontrolltiere erhielten entsprechende 3 Stunden inkubierte Mischungen von 1 dlm Di-Toxin mit 4,0 ml Meerschweinchen-Normalserum. Zur zusätzlichen Kontrolle ist zwei serum-vorbehandelten Meerschweinchen lediglich Di-Toxin injiziert worden.

Diese "passiven" Toxinschutzversuche ergaben, dass Meerschweinchen, denen 1 dlm Di-Toxin zusammen mit Serum oder Plasma hämagglutininvorbehandelter Tiere injiziert worden war, etwa zum gleichen Zeitpunkt wie die Kontrolltiere bei Mitinjektion von Normalserum starben, während jene Kontrolltiere, die 2 1/2 Tage nach der Hämagglutinin-Applikation nur Di-Toxin erhalten hatten, überlebten. Da diese Befunde SEEMÜLLERS Erfahrung einer humoralen Übertragbarkeit des Di-Toxinschutzes widersprechen, führten wir weitere Untersuchungen mit dem empfindlicheren Intracutantest durch.

Im Monat Oktober erfolgte bei 6 Meerschweinchen eine einmalige und bei 9 Meerschweinchen eine dreimalige Subcutaninjektion von jeweils 1,5 ml KaScha-Serum. 1 und 2 1/2 Tage sowie bei der zweiten Versuchsgruppe zusätzlich 5 Tage nach der (letzten) Injektion ist bei jeweils drei Tieren Blut entnommen worden. Die einzelnen Serumproben mischten wir (aa) mit Di-Toxin, so dass in 0,1 ml Injektionsvolumen 1/200 dlm Toxin enthalten war. Hierauf wurden die einzelnen Mischungen depilierten Meerschweinchen intracutan injiziert, wobei jede Mischung an zwei Tieren getestet wurde. Zur Kontrolle sind entsprechende Gemische von Di-Toxin mit Meerschweinchen-Normalserum oder phys. NaCl-Lösung sowie die Seren der vorbehandelten Meerschweinchen ohne Di-Toxin geprüft worden. Die Ablesungen erfolgten am zweiten Tag p. inj. Zusätzlich führten wir Toxin-Überlebensversuche (1 dlm) an Meerschweinchen durch, die ein- oder dreimal mit demselben KaScha-Serum vorbehandelt worden waren.

Wie aus der Abbildung 1 hervorgeht, hatten die bei diesen Intracutantesten ausnahmslos aufgetretenen Hautreaktionen einen Durchmesser von 10 bis 17 mm, mit Mittelwerten zwischen 13 und 16 mm. Da die alleinige Injektion der verschiedenen Seren von Hämagglutinin-vorbehandelten Meerschweinchen ohne Ausnahme reaktionslos toleriert wurde, besagen diese übereinstimmenden Befunde,

Abbildung 1

Vergleich der Intracutanreaktionen (Durchmesser in mm) gegenüber 1/200 dlm Di-Toxin bei Mischung mit Serum von 1x und 3x serumvorbehandelten Meerschweinchen.

Serum von 1x vorbehandelten Meerschweinchen		Serum von 3 x vorbehandelten Meerschweinchen		NaCl-Lösung					
Zeitpunkt der Blutentnahme nach Serumvorbehandlung (in Tagen)									
1		2 1/2		1		2 1/2		5	
18 -		18 -		18 -		18 -		18 -	
16 -		16 -		16 -		16 -		16 -	
14 -		14 -		14 -		14 -		14 -	
12 -		12 -		12 -		12 -		12 -	
10 -		10 -		10 -		10 -		10 -	
8 -		8 -		8 -		8 -		8 -	

● = Mittelwerte bei Mischung von Di-Toxin mit Serum vorbehandelter Meerschweinchen
 ○ = " " " " Serum normaler Meerschweinchen
 X = " " " " NaCl-Lösung

dass die hautschädigende Wirkung der Testdosis von 1/200 dlm Di-Toxin durch den Zusatz der Seren nicht beeinträchtigt wurde. Auch wirkte sich eine ein- oder dreimalige Hämagglutinin-Vorinjektion und der Zeitpunkt der Serumgewinnung nicht auf die Ergebnisse aus. Da andererseits bei den gleichzeitig durchgeführten Toxin-Überlebensversuchen alle 6 Meerschweinchen am Leben blieben, war der Schluß erlaubt, dass der durch die Serumvorbehandlung vermittelte Toxinschutz nicht humoral übertragbar ist. (Hierzu sei bemerkt, dass SEEMÜLLER (1944) seine Angabe einer passiven Übertragbarkeit des Toxinschutzes durch keine Versuche belegt hatte.) Die von SEEMÜLLER vertretene Theorie einer humoralen Entstehung des Di-Antitoxins aus Hämagglutinin dürfte demnach nicht zutreffen.

2. Diphtherietoxinschutz-Versuche mit verschiedenen Blutbestandteilen

Da der 2 1/2 Tage nach Injektion von artfremden, antitoxinfreiem Hämagglutinin auftretende Di-Toxinschutz bei Meerschweinchen nicht mit einem erhöhten Antitoxingehalt erklärt werden konnte, mussten ihm irgendwelche anderen Ursachen zugrund liegen. Zum Beispiel war es denkbar, dass bei derart vorbehandelten Tieren geringe Mengen Di-Toxin an zelluläre oder humorale Elemente des Blutes gebunden werden, was eine abgeschwächte Giftwirkung zur Folge haben könnte. Für eine derartige Möglichkeit sprachen verschiedene in der Literatur mitgeteilte Erfahrungen. So ist von SBARSKY (1923a, 1923b), SBARSKY und MICHLIN (1923), SBARSKY und SUBKOWA (1925), GLUSMANN (1926) sowie DUJARRIC de la RIVIÈRE und KOSSOVITSCH (1932) mitgeteilt worden, dass Erythrozyten ein Adsorptionsvermögen für Di-Toxin besitzen. Nach SBARSKY und SUBKOWA soll, sogar eine direkte Beziehung zwischen dem Grad dieser Toxinbindung (die durch Chinin aufgehoben

aufgehoben werden kann) und dem Grad der Toxinwirkung im Organismus bestehen, eine Ansicht, die allerdings nicht unwidersprochen blieb (GRIASHOW 1927, H. SCHMIDT 1928, STOCKHUSEN 1936, H. SCHMIDT und STOCKHUSEN 1936). Da zudem Erythrozyten ein relativ grosses unspezifisches Adsorptionsvermögen besitzen, das durch primäre Anlagerung von Substanzen verschiedener Art noch gesteigert werden kann, prüften wir die Frage, ob normale oder mit KaScha-Serum behandelte ("sensibilisierte") Blutkörperchen eine gewisse Haftfähigkeit für Di-Toxin aufweisen.

Von einer grösseren Anzahl Meerschweinchen gewannen wir mittels Herzpunktion Citratmischblut. Nach Entfernung des Plasmas teilten wir das mehrmals in NaCl-Lösung gewaschene Blutkörperchensediment in 6 Teile zu je 5 ml, die wir jeweils mit 1,5 ml KaScha-Serum mischten und unter gelegentlichem Aufschütteln zwei Stunden lang bei Zimmer-Temperatur stehen liessen. Sodann wurden die Blutkörperchen mit phys. NaCl-Lösung einmal gewaschen und anschliessend zwei Stunden mit 1 dlm Di-Toxin inkubiert, das bei 4 Sedimenten in je 1,0 ml NaCl-Lösung und bei 2 weiteren in 1,0 ml Meerschweinchen-Normalserum aufgenommen war. Für drei Kontrollversuche sind jeweils 5 ml Meerschweinchen-Blutkörperchen-Sediment nur mit 1 dlm Di-Toxin, die in 1,0 ml NaCl-Lösung aufgenommen waren, inkubiert worden. Nach Zentrifugieren wurden die überstehenden Flüssigkeiten gewonnen und die Blutkörperchen mit 1,0 ml Na-Cl-Lösung nachgewaschen. Beide überstehende Flüssigkeitsvolumina von jeweils zusammen 2,0 ml wurden sodann einem Meerschweinchen subc. injiziert. (Die Versuche sind in den Monaten Dezember und Januar durchgeführt worden).

Alle Meerschweinchen dieses Versuchs gingen 3 bis 5 Tage p. inj. an der Di-Intoxikation ein. Somit gelang es uns nicht, eine Adsorption von Di-Toxin an normale oder "sensibilisierte" Blutkörperchen nachzuweisen.

Obwohl wir keine passive Übertragbarkeit der Schutzwirkung von Seren hämagglutinin-vorbehandelter Meerschweinchen nachweisen konnten, überdachten wir noch einmal eine solche Möglichkeit, zumal nach KYLIN (1935), H. SCHMIDT und STOCKHUSEN (1936) und STOCKHUSEN (1936) Serunglobuline eine geringe unspezifische Schutzfunktion gegenüber Di-Toxin besitzen sollen und andererseits WOHLFELL und DEYMER (1934) berichtet hatten, dass nach subc. Injektion von (2 ml) Rinderserum bei Meerschwein-

schweinchen ein Anstieg des Tryptophans im Serum erfolgte. Da diese Tryptophanvermehrung ihren Höhepunkt genau zwei bis drei Tage nach der Seruminjektion erreichen soll, um hierauf wieder zur Norm abzufallen, untersuchten wir, ob dies auch für mit KaScha-Serum vorbehandelte Meerschweinchen zutrifft, bzw. ob gegebenenfalls ein Zusammenhang mit SEEMÜLLERS Di-Toxinschutz-Phänomen besteht. Zusätzlich untersuchten wir auch das Verhalten weiterer Aminosäuren im Serum normaler und Hämagglutininvorbehandelter Meerschweinchen.

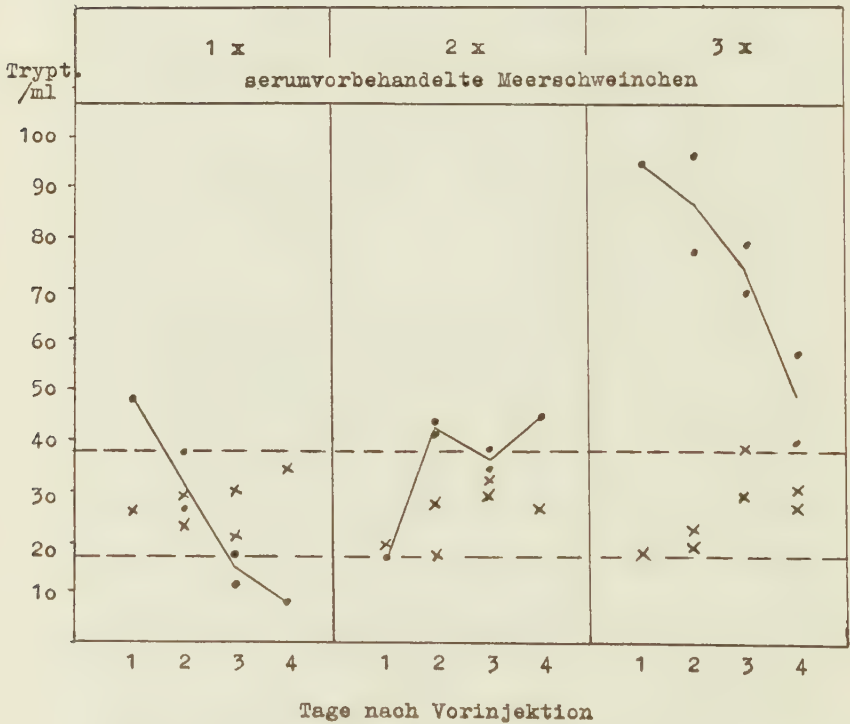
Für die Tryptophanbestimmung wurde bei jeweils zwei (in einigen Fällen bei nur einem) von insgesamt 19 Meerschweinchen vier Tage vor sowie am ersten bzw. am zweiten, dritten oder vierten Tag nach ein-, zwei-, oder dreimaliger subc. Applikation von je 1,5 ml KaScha-Serum Blut entnommen. Nach Enteiweißen der einzelnen Meerschweinchen-Serumproben mit 0,6 n Perchlorsäure erfolgte die Tryptophanbestimmung nach der Methode nach SPIES und CHAMBERS (1948). Die photometrische Ermittlung der Tryptophanwerte geschah anhand gleichzeitig hergestellter Eichkurven von (D +)-Tryptophan (Hoffmann la Roche).

Die Untersuchung weiterer freier Aminosäuren erfolgte grob quantitativ mittels Papierchromatographie (aufsteigende zweidimensionale Methode). Wir verwendeten hierfür 5 Meerschweinchen, die 2 1/2 Tage nach dreimaliger, im Abstand von 6 Tagen, vorgenommener subc. Injektion von je 1,5 ml KaScha-Serum gewonnen worden sind. Als Kontrolle dienten drei Meerschweinchen-Normalseren. Nach Enteiweißung und Entfettung der Seren mit Aceton-Salzsäure bzw. Chloroform nach der Methode von LISSITZKY, CESAIRE und MASSONET (1954) wurden jeweils gleiche Mengen derart behandelter Serum-Flüssigkeiten auf das Papier (Schleicher & Schüll Nr. 2043b mgL) aufgetragen. Als Fließmittel benutzten wir Phenol : Wasser (4 : 1) + 0,3 % Ammoniak bzw. Butanol : Eisessig : Wasser (4 : 1 : 1) bei jeweils 10-14 Std. Laufzeit. Die Anfärbung der Aminosäuren erfolgte mit 0,25 % Ninhydrinlösung in Methanol/Kollidin (95:5) bei 30 min. Erhitzen auf 80° C. Zur zusätzlichen Kontrolle stellten wir entsprechende Papierchromatogramme von dem für die Vorbehandlung verwendeten KaScha-Serum her.

In der Abbildung 2 sind die bei 19 Meerschweinchen vor und 1, bzw. 2, 3 oder 4 Tage nach ein- bzw. zwei- oder dreimaliger subc. Injektion von KaScha-Serum festgestellten Serum-Tryptophanwerte graphisch dargestellt. Die vor der Serumapplikation festgestellten Werte lagen innerhalb einer Variationsbreite von 17 bis 38 μ g /ml Serum. Auch die nach ein- und zweimaliger Se-

Abbildung 2

Tryptophanwerte im Serum normaler und
1-3 mal mit KaScha-Serum vorbehandelter Meerschweinchen



• Tryptophanwerte 1-3mal vorbehandelter Meerschweinchen

x Tryptophanwerte un behandelter Meerschweinchen

== Bereich der Tryptophan-Normalwerte

rumvorinjektion erhaltenen Werte entsprachen weitgehend diesem Normalbereich, wobei im ersten Fall eine fallende und im zweiten Fall eine leicht steigende Tendenz sich äusserte. Im Gegensatz hierzu lag bereits 1 Tag nach dreimaliger Vorbehandlung ein deutlicher erhöhter Tryptophangehalt von 94 γ /ml vor, der nach allmählichem Abfall am 4. Tag p. inj. mit 48 γ /ml noch nicht ganz die Normalwerte erreicht hatte.

Bei den papierchromatographischen Untersuchungen zeigte sich, dass im Serum der dreimal vorbehandelten Meerschweinchen ausser Tryptophan auch Glykokoll und Alanin stark erhöht waren (etwa das 4-fache der Normalwerte) und etwas weniger stark Glutaminsäure und Asparaginsäure, Serin, Leucin, Isoleucin und Threonin. Hierbei lagen die einzelnen Konzentrationen einheitlich 2 1/2 Tage p. inj. höher als nach 1 Tag.

Somit konnten wir die von WOHLFEIL und HEYMER mitgeteilte Erfahrung einer nach Applikation von artfremden Serum eintretenden Steigerung des Serum-Tryptophanspiegels nur für den Fall einer dreimaligen Serumapplikation bestätigen, allerdings mit dem Unterschied, dass unsere Höchstwerte am 1. Tag p. inj. festzustellen waren. (Möglicherweise ist diese Differenz durch eine unterschiedliche tierische Herkunft der Seren bedingt.) Da sich auch andere Aminosäuren ähnlich verhielten, kann vermutet werden, dass die eingetretene Steigerung auf einem Abbau des applizierten artfremden Serums bzw. auf einen veränderten Eiweißstoffwechsel zurückzuführen ist. Jedenfalls ist sie nicht mit dem Gehalt des verwendeten KaScha-Serums an freien Aminosäuren zu erklären, da dieses Serum etwa gleich niedrige Aminosäurewerte besaß, wie Meerschweinchen-Normalserum, was selbst im günstigsten Falle nur eine Erhöhung um 20 - 25 % ausmachen würde. Auf Grund dieser Befunde wurden bei den angeschlossenen Toxinüberlebensversuchen ausser Tryptophan auch die Aminosäuren Glykokoll, Alanin, Glutaminsäure, Asparaginsäure und Serin in Mischung mit Di-Toxin verwednet.

Hierbei erhielten jeweils mehrere Meerschweinchen subcutan jeweils 1 dlm Di-Toxin in Mischung mit Lösungen von Tryptophan (0,05 %), Glykokoll und Alanin (jeweils 0,1 %) oder in Mischung mit einer Lösung von Tryptophan (0,05 %), Glykokoll, Alanin, Glutaminsäure, Asparaginsäure und Serin (jeweils 0,1 %). (Die Konzentrationen der einzelnen Aminosäuren waren so gewählt, dass sie nach ihrer Resorption theoretisch das 6-fache der Serum-Normalwerte betrug.) Die Injektionsvolumina betrugen einheitlich 3,0 ml mit einem Gehalt an 2,7 ml Aminosäurenlösung und 0,3 ml Di-Toxin-Lösung. (= 1 dlm). Als Verdünnungsflüssigkeit diente bei einer Versuchsreihe physiologische NaCl-Lösung, beim Parallelversuch (aktives) Meerschweinchen-Normalmischserum. Vor Applikation sind die einzelnen Gemische 3 Stunden bei 37° C inkubiert worden. Zur Kontrolle wurden stets einige Meerschweinchen mit 1 bzw. 2 dlm Di-Toxin, das in 3,0 ml NaCl-Lösung aufgenommen war, behandelt. Zwei weitere Kontrolltiere erhielten das Aminosäurengemisch in 3,0 ml NaCl-Lösung ohne Di-Toxinzusatz.

Bei diesen Versuchen zeigte sich, dass Tryptophan, Alanin oder Glykokoll weder im NaCl noch im Serummilieu eine Schutzwirkung gegen 1 dlm Di-Toxin besaßen. Ebenfalls wirkungslos war das Gemisch der 6 Aminosäuren, falls dieses in Meerschweinchen-Serum aufgenommen war. Eine Schutzwirkung bestand hingegen unter der Voraussetzung, dass als Verdünnungsmedium physiologische NaCl-Lösung verwendet wurde. Diese Befunde sind in der Tabelle 2 angeführt. Um den Grad des letzteren Schutzeffektes festzustellen, wurden bei gleicher Versuchsanordnung wie zuvor Einzeldosen von 2 bis 10 dlm Di-Toxin verwendet.

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, resultierte ein sicherer Schutz bis zu 5 dlm Di-Toxin und auch gegenüber 10 Letaldosen war noch eine Verzögerung des Gifttodes um einige Tage festzustellen. Da diese Schutzwirkung von Aminosäuren gegenüber Di-Toxin nur bei Verwendung von NaCl-Lösung, nicht jedoch in Serummilieu nachgewiesen werden konnte, bestand wenig Anlass hierin, einen Zusammenhang mit SEEMÜLLERS tierexperimentellen Beobachtungen zu erblicken. Zudem machten wir die Erfahrung, dass die letale Wirkung von Di-Toxin für Meerschweinchen unabhängig davon war, ob das Toxin mit Meerschweinchen-Normalserum oder mit Serum von Tieren gemischt worden war, die kurz zuvor intravenös eine relativ grosse

Tabelle 2

Schutzwirkung von Aminosäuregemischen gegen 1 dlm Di-Toxin

(Meerschweinchen-Überlebensversuch)

Aminosäuregemisch + Di-Toxin			NaCl-Lösg. + Di-Toxin	
Monat	Meerschw. Nr.	Überleb.-Zeit (Tage)	Meerschw. Nr.	Überleb.-Zeit (Tage)
	a) in Serum-Milieu			
Mai	1	4	16	4
	2	4	17	5
	3	5		
Oktober	4	2	18	3
	5	3	19	3
	6	3		
	b) in NaCl-Milieu			
August	7	*	20	7
	8	*	21	7
	9	*		
Oktober	10	*	22	2
	11	*	23	3
	12	*	24	4
	13	*	25	5
	14	*	26	7
	15	*		

Tabelle 3

Meerschweinchen-Schutzversuche mit Aminosäuregemischen (in NaCl-L)
gegen 2 bis 10 Letaldosen Di-Toxin

Meerschw. Nr.	d1m Di-Toxin	Überleb.-Zeit (Tage)
1		*
2	2	*
3		*
4		*
5	3	*
6		*
7		*
8	4	*
9		*
10		*
11	5	*
12		*
13		*
14	6	5
15		8
16		*
17	7	5
18		6
19		*
20	8	*
21		6
22		5
23	9	6
24		26
25		3
26	10	4
27		5
K o n t r o l l e n		
28		2
29		2
30		2
31		2
32		2
33	2	2
34		2
35		2
36		2
37		2
38		3

Menge des Aminosäurengemisches erhalten hatten. Da die Mischungen in NaCl-Lösung einen pH-Wert von 4,0 und die in Serum einen solchen von 7,0 besaßen, war zu vermuten, dass die entgiftende Wirkung der Aminosäuren-NaCl-Lösung auf den niederen pH-Wert zurückzuführen war. Um diese Frage zu überprüfen, führten wir mit vorigem Aminosäurengemisch entsprechende Toxinschutzversuche durch, wobei als Verdünnungsmedium ausser NaCl-Lösung Phosphatpuffer (pH 7,0) verwendet wurde. Zur weiteren Kontrolle wurden verschieden hohe Toxindosen in Citratpuffer (pH 4,0) bzw. NaCl-Lösung geprüft.

Die verschiedenen Lösungen sind 3 Stdn. bei 37° C inkubiert und sodann jeweils 2 Meerschweinchen in Einzeldosen von 3,0 ml und einem Gehalt an 2 dlm Di-Toxin subcutan injiziert worden.

Hierbei fanden wir, dass die Phosphat/Aminosäuren-Lösung (pH 7,0) keinen Toxinschutz vermittelte, während die 4 Meerschweinchen, die das Di-Toxin zusammen mit der Aminosäuren/NaCl-Lösung oder nur mit Citratpuffer erhalten hatten, überlebten. Demnach ist die entgiftende Wirkung einer wässrigen Aminosäurenlösung nicht auf die Aminosäuren an sich zurückzuführen, sondern hängt lediglich von dem niederen pH-Wert ab. Offenbar erfolgt in der Nähe seines isoelektrischen Punktes eine Denaturierung des Di-Toxins, die sich noch (wie wir geprüft haben) gegenüber 100 dlm in einem um 3 - 5 Tage verzögerten Gifttod auswirkt.

Literaturangaben zufolge soll auch Cholesterin die Eigenschaft besitzen, Di-Toxin zu entgiften. Entsprechende Versuchserfahrungen sind von SURANYI und JARNO (1928) bei Mäusen, von EISLER und GOTTDENKER (1937, 1938) sowie NOSTER (1937) bei Meerschweinchen nach Injektion von Cholesterin/Toxin-Mischungen gemacht worden. NOSTER hatte sogar unter der Voraussetzung noch einen Schutz erzielt, dass die Di-Toxin- und Cholesterininjektionen in einem Intervall von 24 Stunden erfolgten. Auch die von Smith, DALY und MOLONEY (1938) berichtete Di-Toxin entgiftende Wirksamkeit menschlicher Galle ist

möglicherweise auf ihren Cholesteringehalt zurückzuführen. Wir überprüften daher die Wirksamkeit des Cholesterins auf Di-Toxin im subc. Überlebensversuch an Meerschweinchen.

Hierzu wurde eine Lösung von 2 dlm Di-Toxin in 3,2 ml Meerschweinchen-Normalserum mit 2 mg Cholesterin (Merck) 2 Stdn. bei 37° C inkubiert und zu gleichen Teilen zwei Meerschweinchen subc. injiziert. Zwei Kontrolltiere erhielten jeweils 1 dlm Di-Toxin, das in Serum bzw. in NaCl-Lösung aufgenommen und inkubiert worden war.

Bei diesen Versuchen überlebten die beiden Meerschweinchen, die Di-Toxin zusammen mit Cholesterin erhalten hatten, die beiden Kontrolltiere nur um 1 bzw. 3 Tage. Die von anderen Autoren beschriebene Schutzwirkung des Cholesterins gegenüber Di-Toxin konnten wir somit nicht bestätigen. Im Hinblick auf SEEMÜLLERS Toxin-Schutzversuche stellten wir darüber hinaus fest, dass der Cholesterinspiegel im Serum von Meerschweinchen durch eine Hämagglutinin-Injektion nicht verändert wird: Im Serum normaler und dreimal mit Hämagglutinin vorbehandelter Tiere lag der Gesamtcholesteringehalt innerhalb einer Schwankungsbreite von 46 bis 73 mg%.

Für letztere Versuche sind 2 1/2 Tage nach einer dreimaligen Injektion (in sechstägigem Abstand) von jeweils 1,5 ml KaScha-Serum von 4 Meerschweinchen Blutproben entnommen worden. Die Bestimmung des Gesamtcholesteringehalts dieser Seren sowie der Seren von 4 unbehandelten Meerschweinchen wurde nach der Methode von BLOCH (1933) durchgeführt.

Weitere Versuche zur Klärung des Di-Toxinschutz-Phänomens

Da durch obige Versuche keine humoralen Serumveränderungen nachgewiesen werden konnten, die für eine Entgiftung von Di-Toxin verantwortlich zu machen waren, war an das Vorliegen komplexer unspezifischer Mechanismen zu denken. Zum Beispiel haben HOTTINGER und LORENZ (1931) berichtet, dass bei positiv reagierenden Kindern die

Schick-Probe unter der Voraussetzung negativ wird, dass gleichzeitig oder 24, besser 48-72 Stunden zuvor eine intramuskuläre Injektion von Pferde-Normalserum (=sog. Hämostix-Serum) mit sicher unter 1/100 AE/ml) erfolgt. KIEHL (1936) konnte diese Befunde für das gleiche Hämostix-Serum bestätigen, nicht dagegen bei Vorinjektion von Pferde- und Rinder Serum, mit einem Antitoxingehalt von unter 1/200 AE/ml. Aus diesem Grunde hatte H. SCHMIDT (1940) diesen Effekt mit dem relativ hohen Antitoxingehalt des Pferdeserums erklärt. Trotzdem ist es u. E. auffallend, dass in Analogie zum SEEMÜLLER-Phänomen bei Versuchen von HOTTINGER und LORENZ der Höhepunkt der negativen Hautreaktionen erst nach einem Intervall von 2-3 Tagen auftrat. Da HOTTINGER (1936) sowie BINGEL (1918, 1949) und HERDER (1934) auch bei parentaler Behandlung mit Pferdeleerserum einen günstigen Effekt auf den Heilungsverlauf der Diphtherie sahen, war ein Vergleich mit dem von SEEMÜLLER erzielten Diphtherieschutz nach Vorbehandlung mit antitoxinfreiem, artfremden Serum naheliegend. Wir prüften daher bei Meerschweinchen die Schick-Reaktion nach ein- und drei subc. Applikationen von KaScha-Serum.

Bei jeweils 9 Meerschweinchen erfolgte eine ein- bzw. dreimalige Subcutaninjektion von je 1,5 ml KaScha-Serum. 1, 2 1/2 und 5 Tage nach der (letzten) Injektion führten wir nach Depillierung bei jeweils 3 Tieren der beiden Versuchsreihen Intracutanteste mit 0,1 ml Di-Toxin in abgestuften Verdünnungen (1:25 bis 1:200) durch, wobei auf jede Seite des Rückens etwa sechs bis acht Hautquaddeln gesetzt wurden. Als Kontrolltiere dienten drei nicht vorbehandelte Meerschweinchen. Die Ablesung der Hautreaktionen geschah jeweils zwei Tage später. Zur zusätzlichen Kontrolle führten wir Toxin-Überlebensversuche durch, indem jeweils 3 Meerschweinchen 2 1/2 Tage nach ein- und dreimaliger Hämagglutinin-Vorbehandlung eine Subcutaninjektion von 1 dlm Di-Toxin erhielten.

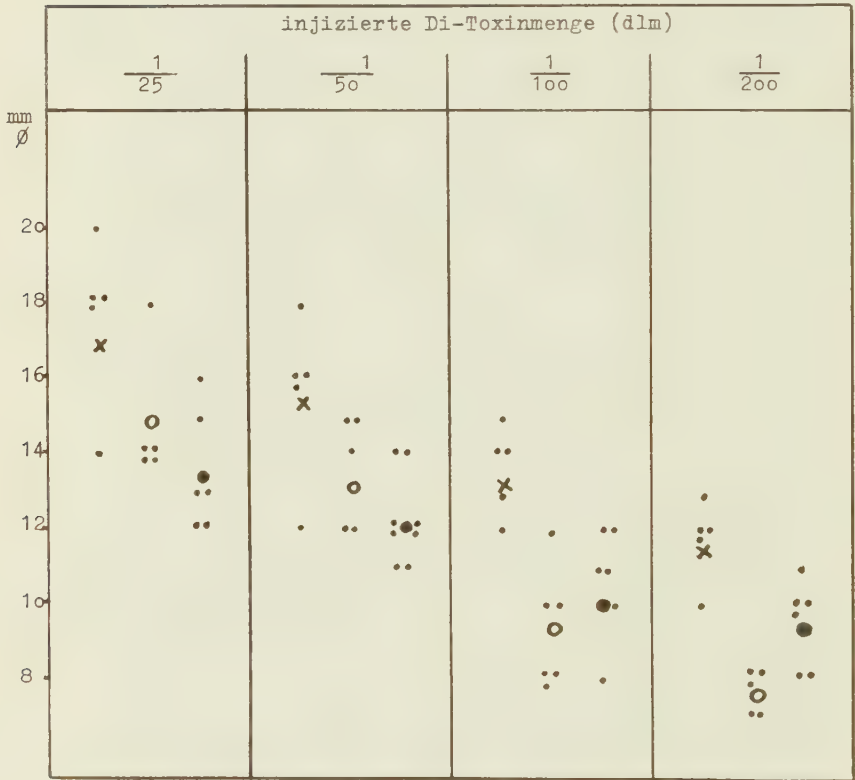
Aus der Abbildung 3 geht hervor, dass die intracutane Di-Toxin-Empfindlichkeit 2 1/2 Tage nach ein- und dreimaliger KaScha-Serum-Vorbehandlung geringgradig schwächer war als bei nicht vorbehandelten Meerschweinchen und zwar gleichermaßen bei allen vier Toxindosen. Diese

Abbildung 3

Vergleich der Intracutanreaktionen (mm Durchmesser)

gegenüber Di-Toxin

bei unbehandelten, 1x und 3x serumbehandelten Meerschweinchen



x Mittelwerte bei unbehandelten Meerschweinchen
 ○ " " 1mal serumbehandelten "
 • " " 3mal " "

verminderte Di-Toxin-Empfindlichkeit beobachteten wir in etwa gleichem Ausmaß allerdings auch bei den Tieren am 1. und 5. Tag nach ein- und dreimaliger Serum-Vorbehandlung. Bei der gleichzeitig durchgeführten Kontrolluntersuchung des Toxinüberlebensversuchs blieben alle drei Tiere am Leben.

Es ist nun nicht anzunehmen, dass diese verringerte Hautreaktion durch das Entstehen zellulärer Antikörper bedingt ist, da in diesem Falle sich mit abnehmender Toxindosis zunehmend grössere Unterschiede gegenüber den Normaltieren hätten einstellen müssen. Vermutlich handelt es sich hierbei um eine gewissen Steigerung unspezifischer zellulärer Abwehrkräfte, was von H. SCHMIDT (1940) auch für eine Erklärung der Befunde von HOTTINGER und LORENZ in Betracht gezogen wurde.

Solche unspezifischen komplexen Mechanismen sind zudem gerade nach Zufuhr von artfremdem Eiweiß beschrieben worden. So werden nach MATTHES (1927) hierdurch Veränderungen im Mineralstoffwechsel, im vegetativen Nervensystem sowie im retikuloendothelialen System (RES) ausgelöst, die zu einer allgemeinen Leistungssteigerung führen. Dies gilt auch für andere Substanzen. So konnte PFANNENSTIEL (1952) mit "Esberitox"*) , einem Gemisch aus Bienen- und Schlangengiften, eine ähnliche, kurzfristige Steigerung der allgemeinen Widerstandskraft des Organismus nachweisen, die sich beim Menschen 24 bis 48 Stunden nach oraler Applikation in einer maximal gesteigerten Bakterizidie des Blutes äusserte.

Aus diesen Gründen untersuchten wir bei Meerschweinchen die Auswirkung von Esberitox sowie eines zweiten Reiztherapeutikums "Resplant"**) , (einem rein pflanzlichen Präparat aus verschiedenen Fraktionen von Compositen und Ascomyceten) auf eine zwei bis drei Tage später erfolgte Intoxikation mit Di-Toxin.

In den Monaten Juli und August erfolgte bei je 2 Meerschweinchen eine Subcutan-Injektion von 0,001 ml, 0,005 ml bzw. 0,01 ml Esberitox bzw. Resplant (jeweils

*) Firma Schaper & Brümmer, Salzgitter-Ringelheim

**) Firma Dr. Willmar Schwabe, Karlsruhe-Durlach

verdünnt in 2,0 ml NaCl-Lösung). (Diese Dosen entsprachen - gewichtsmässig umgerechnet - der für Menschen angegebenen 1-, 5- und 10-fachen Dosierung.) 2 1/2 Tage später verabreichten wir diesen Tieren jeweils 1 dlm Di-Toxin (verdünnt in 2,0 ml Na-Cl-Lösung.) Bei einem weiteren Versuch an insgesamt 36 Meer-schweinchen führten wir in sechstägigem Abstand eine dreimalige subcutane Injektion von jeweils 0,005 ml Resplant bzw. 0,003 ml Exberitox durch. Die Toxininjektion erfolgte bei jeweils 3 Tieren beider Versuchsgruppen gleichzeitig mit der dritten Vorinjektion bzw. an einem der fünf folgenden Tage. Bei den insgesamt 7 Kontrolltieren unterblieb eine Vorbehandlung.

Diese Versuche ergaben jedoch, dass alle mit Esberitox bzw. Resplant vorbehandelten Tiere zu demselben Zeitpunkt an einer Di-Intoxikation zugrundegingen wie die Kontrolltiere. Eine Verabreichung dieser unspezifischen Reiztherapeutika bewirkte also keinen Schutz gegen Diphtheriegift.

Andere Autoren haben für die unspezifische Abwehrkraft des Organismus gegen Infektionen und Intoxikationen und im speziellen gegen Di-Toxin der Funktion des Hypophysen-Vorderlappen-Nebennierenrinden-Systems (HVL-NNR) eine grosse Bedeutung beigemessen. So führte ULRICH (1939) die hohe Resistenz der weissen Maus gegenüber dem Di-Toxin weitgehend auf die hohe Aktivität des HVL-NNR-Systems dieser Tiere zurück. Ferner haben THADDEA (1935), HERBRANDT (1935, 1950), BERNHARDT (1934), MESSER (1936), ALCHAM und BOCK (1936), WENSE und GRANZNER (1939), BEHRGEHRA (1941) und RODRIGUEZ (1942) die therapeutische Wirksamkeit von NNR-Extrakten (zusammen mit Vitamin C) bei Di-Erkrankungen betont, eine Ansicht, die allerdings von anderen Autoren (PAKTER und SCHICK 1938, STEINHARDT und TURK 1937, ZILVA 1937, DIECKHOFF und SCHÜLER 1938, WERNER 1938, GLEISS und NIGGEMEYER 1949, TONUTTI 1952, DEUTSCH und RISSMANN 1960 sowie UZICKELLI 1961) bestritten wird. Schliesslich hat auch H. SCHMIDT (1953, 1955) unter anderem die Möglichkeit erwogen, es könnten für das Zustandekommen des von SEEMÜLLER beschriebene Toxinschutzes irgendwelche physiologischen (hormonal-vegetativ gesteuerten) Vorgänge eine Rolle spielen. Wir selbst konnten allerdings bei Meer-

schweinchen, denen 1 dlm Di-Toxin zusammen mit 0,1 ml Pancortex^{*)} verabreicht worden war, keine Schutzwirkung gegen das Diphtheriegift feststellen.

Nicht zuletzt galt es die Rolle des RES für die Abwehrreaktion des Organismus zu berücksichtigen, zumal eine Stimulierung dieses Zellsystems unter anderem durch die Injektion von artfremdem Eiweiß erfolgen soll (WOHLFEIL und BECKER 1938, HETTSCHE 1940, VOLLAND 1940, K.H. SCHÄFER 1942, HEILMEYER 1944, HEILMEYER, KEIDERLING und WÖHLER 1958, KEIDERLING und H.A.E. SCHMIDT 1959). Hierbei soll sich die erhöhte Tätigkeit dieses Organismus vor allem in Veränderungen der Eisenverteilung im Organismus ausdrücken, und zwar in einer Erniedrigung des Serum-Eisens und Zunahme des Eisens in den Zellen des RES, insbesondere in der Milz (HEILMEYER und STÜWE 1938, VOLLAND 1940, K.H. SCHÄFER 1942, HEILMEYER 1944, HEILMEYER, KEIDERLING und WÖHLER 1958, KEIDERLING und H.A.E. SCHMIDT 1959. Von HEILMEYER und STÜWE (1938 wird hierbei dem Eisen die Rolle eines Katalysators im Zellstoffwechsel zugemessen, der u. a. die Fähigkeit besitzen soll, Toxine zu entgiften. Für eine derartige entgiftende Funktion speziell gegenüber dem Di-Toxin, sprechen die Experimente einiger Autoren (HETTSCHE 1939, 1940, HEILMEYER, KEIDERLING und WÖHLER 1958), die bei parenteraler Eiseninjektion eine Schutzwirkung gegen Di-Intoxikationen bei Meerschweinchen erzielten. Im Hinblick auf SEEMÜLLERS Di-Toxinschutz-Phänomen erscheint hierbei der Hinweis von WOHLFEIL (1937) bedeutsam, wonach im Tierexperiment subc. Eisensinjektionen besonders unter der Vor- aussetzung wirksam sind, dass sie zwei bis drei Tage (!) vor der Applikation von Di-Toxin erfolgen.

Um zu untersuchen, ob eine Subcutaninjektion unseres KaScha-Serums den Eisengehalt im Serum, in der Leber oder in der Milz beeinflusst, wurden Meerschweinchen am 1. bis 4. Tag nach dreimaliger Hämagglutinin-Injektion untersucht.

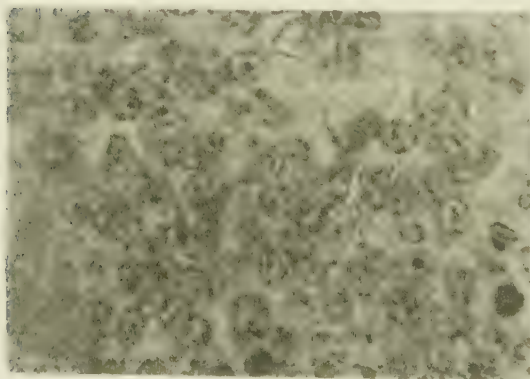
^{*)} Präparat (NNR-Extrakt u. Vitamin C) der Fa. Dr. Henning, Berlin

Bei jeweils 4 Tieren entnahmen wir 2 1/2 Tage nach jeder dieser drei Injektionen Blut, um den Serum-Eisengehalt chemisch zu bestimmen.*). Zusätzlich wurden an jedem der vier auf die Hämagglutinin-Applikationen folgenden Tage jeweils 4 weitere Tiere getötet und aus deren Leber und Milz histologische Schnitte angefertigt. Zur qualitativen Bestimmung des Eisengehaltes wurden die Präparate nach der Berliner-Blau-Reaktion mit salzsaurem Ferrocyankali gefärbt. Zur Kontrolle sind in gleicher Weise der Eisengehalt im Serum, sowie in der Leber und Milz von unbehandelten Meerschweinchen untersucht worden. Diese Versuche erfolgten in den Monaten April und Juli.

Diese Serum-Eisenbestimmungen ergaben individuell stark differierende Werte (von 194% bis 414%) und zwar gleichermassen bei den Normalseren und wie bei den Seren, die 2 1/2 Tage nach jeder der drei Hamagglutinin-Behandlungen gewonnen worden waren. Die gleiche Beurteilung trifft für den histochemisch nachgewiesenen Eisengehalt von Leber und Milz normaler und vorbehandelter Meerschweinchen zu - mit Ausnahme der Milzpräparate, die am zweiten Tag nach dreimaliger Serum-Applikation gewonnen worden sind: In diesem Falle war bei allen vier Versuchstieren erhöhter Eisengehalt nachweisbar.

Abbildung 4

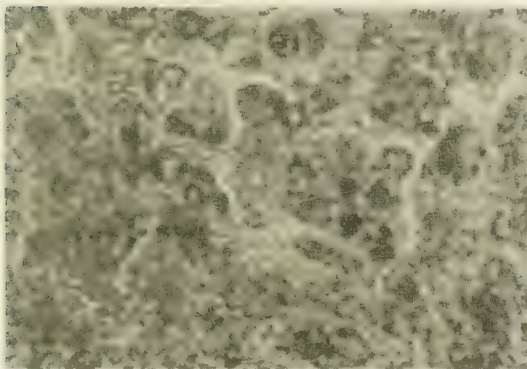
Eisengehalt in der Milz unbehandelter Meerschweinchen



*) Die Eisenbestimmungen wurden entgegenkommenderweise von der Medizinischen Klinik der Universität Marburg nach der Methode von ZAK-RESSLER/CANDERS-ZAK durchgeführt.

Abbildung 5

Eisengehalt in der Milz
nach 3-maliger Hämagglutinin-Behandlung



Um die Bedeutung dieser vermehrten Eisenspeicherung für das Di-Toxinschutz-Phänomen zu prüfen, führten wir bei Meerschweinchen eine Simultaninjektion von Eisensalzlösungen mit Di-Toxin (1 dlm) ohne Serum-Vorinjektionen durch.

Hierzu wurde eine Eisensulfat- bzw. Eisenchloridlösung in physiol. Kochsalzlösung hergestellt, die drei Stunden bei 37° C mit Di-Toxin inkubiert und anschliessend jeweils vier Meerschweinchen subc. verabreicht wurde. Die Injektionsmenge betrug jeweils 2,0 ml mit einem Eisengehalt von 0,4 mg und 1 dlm Di-Toxin. Gleichzeitig durchgeführte Kontrollen erhielten entsprechende Injektionslösungen ohne Eisensalzzusatz. Diese Versuche wurden in den Monaten August und Oktober durchgeführt.

Bei diesen Versuchen überlebten von den insgesamt 8 Tieren, die das Di-Toxin zusammen mit einem Eisensalz erhalten hatten, alle Tiere bis auf ein Meerschweinchen, bei dem der Tod verzögert am 23. Tag p. inj. eintrat.

Mit diesem Versuchsergebnis konnten wir die Schutzwirkung des Eisens gegenüber einer Di-Intoxikation bestätigen. Zudem schien dieser Befund auch darauf hinzuweisen, dass die von anderen Autoren berichtete und von uns bestätigte Tatsache einer vermehrten Eisenspeicherung

in der Milz nach Injektion von artfremdem Eiweiss tatsächlich eine Rolle bei der Entstehung des SEEMÜLLER-Phänomens spielt. Die von uns gemachte Erfahrung, dass das Maximum des Milz-Eisenspiegels am 2. Tag p. inj. auftrat, d. h. zum Zeitpunkt des von SEEMÜLLER beschriebenen Di-Toxinschutzes bedeutet möglicherweise die Klärung dieses Phänomens. Für die Richtigkeit dieser Annahme spräche zudem, dass nach ein- oder zweimaliger Applikation des KaScha-Serums noch keine erhöhten Eisenwerte nachzuweisen waren, d. h. unter Versuchsbedingungen, bei denen in der warmen Jahreszeit der SEEMÜLLERsche Toxinschutzversuch nicht reproduzierbar ist.

C. Besprechung der Ergebnisse

SEEMÜLLERS tierexperimentelle Beobachtung, dass Meer-schweinchen durch eine Subcutaninjektion von artfremden, hämagglutinierenden oder präzipitierenden Seren vor einer zwei bis drei Tage später durchgeführten Diphtherie-In-toxikation geschützt werden, ist von ihm als Folge einer Antigen-/Antikörperreaktion gedeutet worden. Er nahm an, dass innerhalb dieser Tage eine (humorale) Umwandlung des artfremden Hämagglutinins (Präzipitins) in Di-Anti-toxin erfolgt, was zu einer Bindung und wechselseitigen Neutralisierung von Hämagglutinin (Präzipitin) führe. Diese Interpretation steht im Widerspruch zu üblichen immunologischen Vorstellungen und konnte als widerlegt gelten, nachdem SCHIFF die Klärung des mit SEEMÜLLERS Beobachtungen eng zusammenhängenden Hämolyse-schutz-Phä-nomens gelungen war. Mit der Auffindung und Isolierung des für die Hämagglutininbindung verantwortlichen Hämoly-seschutzstoffes "Diphthin" musste zwangsläufig die Bin-dung bzw. Neutralisierung von Hämagglutinin bzw. Di-To-xin als unzutreffend angesehen werden. Dies aber besagt, dass dem Di-Toxinschutz-Phänomen von SEEMÜLLER andere Gegebenheiten zugrunde liegen müssen.

Die Richtigkeit von SEEMÜLLERS Versuchserfahrungen konnten wir in zahlreichen Experimenten beweisen (s. S. 6 ff). Hierbei verzichteten wir auf eine Überprü-fung von SEEMÜLLERS Angabe, dass der Toxinschutz höchstens gegen eine dlm wirksam sei, da dies von ihm mit zahlrei-chen und genauen Versuchsprotokollen belegt worden ist. Dieser relativ geringe Schutzeffekt bereitete naturge-mäss erhebliche experimentelle Schwierigkeiten, da er in-nerhalb der individuellen Schwankungsbreite der Empfind-lichkeit von Meerschweinchen gegenüber Di-Toxin liegt. Gesicherte Ergebnisse setzten daher stets Versuche mit grösseren Tierkollektiven voraus. Eine weitere Erschwe-rung bedeutete die von SEEMÜLLER mitgeteilte und von uns bestätigte Erfahrung, dass das Di-Toxinschutz-Phänomen je

nach der Jahreszeit verschiedene Bedingungen voraussetzt: In den Monaten September bis Januar genügt eine einmalige subcutane Vorinjektion von artfremdem Serum, in den übrigen Monaten (von Mitte Januar bis Ende August) ist hingegen eine dreimalige Vorinjektion notwendig.

Diese Beobachtung steht in auffallendem Gegensatz zu der in der kalten Jahreszeit allgemein verringerten Stoffwechselleistung (de RUDDER 1952) bzw. der Abnahme der "natürlichen Resistenz" (PRIGGE 1935). Speziell hinsichtlich der Diphtherie besteht in den kalten Wintermonaten für den Menschen eine erhöhte Disposition (Wildführ 1949, de RUDDER 1952), und auch Meerschweinchen oder andere Tiere (z. B. Kaninchen) sind nach FRIGGE (1935), PARVIS (1940) und Agnese (1955) in dieser Jahreszeit dioxinempfindlicher als im Sommer. Ferner stellten GLENNY und WADDINGTON (1928), PRIGGE (1935) und WILDFÜHR (1949) fest, dass im Winter der Mensch schlechter gegenüber Dioxin immunisierbar ist als in den Sommermonaten, und WILDFÜHR (1949) fand im Winter niedrigere Antitoxintiter als im Sommer.

Demnach hätte erwartet werden müssen, dass in der warmen Jahreszeit, d. h. bei allgemein höherer Stoffwechselaktivität sowie grösserer Toxin-Resistenz, zur Auslösung des SEEMÜLLERschen Di-Toxinschutzes ein geringerer Stress notwendig ist als im Winter. Eine Erklärung des tatsächlichen umgekehrten Verhaltens ist schwierig. Auch der naheliegende Vergleich mit der Resistenz winterschlafender Tiere gegenüber experimentellen Infektionen (Tetanustoxin, Pest u. a.) erscheint wenig berechtigt. Zwar erklärt SCHLOSSBERGER (1929) diese Latenz mit einer verminderten Stoffwechselleistung, doch bleibt zu bedenken, dass hierbei gleichzeitig geringere Körpertemperaturen bestehen, was bei SEEMÜLLERs Tierexperimenten nicht der Fall ist. Möglicherweise trifft für letztere Versuche die Erklärung zu, dass während der warmen Jahreszeit die Tiere ein Maximum an Resistenz besitzen, das durch unspezifi-

sche Einflüsse nur unerheblich bzw. nur durch einen wiederholten Stress gesteigert werden kann.

Die von SEEMÜLLER vertretene Meinung, der Toxinschutz sei ein humorales Geschehen und auf andere Tiere übertragbar, konnten wir weder im Toxin-Überlebensversuch noch im empfindlichen Intracutantest bestätigen. Da sich SEEMÜLLERS entsprechende Versuche offenbar nur auf ein einziges Tierexperiment bezogen, (SEEMÜLLER 1951 S. 577), erlauben unsere Versuche den Schluß, dass humorale Antikörper nicht die Ursache des Di-Toxinschutz-Phänomens sein können.

Ebenfalls konnten keine Hinweise für das Vorliegen spezifischer zellulärer Reaktionsänderungen gefunden werden. Der bei hämagglutinin-vorbehandelten Meerschweinchen beobachteten Abschwächung der Intracutanreaktionen (s. S. 21 ff) kommt offensichtlich keine spezifische Bedeutung zu, da sich in einem solchen Falle mit abnehmenden Schickdosen eine Zunahme der Reaktionsunterschiede hätte einstellen müssen.

Demnach war es unwahrscheinlich, dass unspezifische, humorale oder zelluläre Vorgänge für den Toxinschutz verantwortlich zu machen sind. Eine experimentelle Überprüfung diesbezüglicher Literaturangaben oder daraus ableitbarer Möglichkeiten erbrachte aber ebenfalls keine Anhaltspunkte für das Zustandekommen des Entgiftungsmechanismus. Hierbei konnten wir weder durch Reiztherapeutika (s. S. 23 ff) noch durch NNR-Präparate (s. S. 24 ff) einen Schutz erzielen. Auch misslang der Nachweis einer Adsorption von Di-Toxin an normale oder "sensibilisierte" Erythrocyten (s. S. 12), an Cholesterin (s. S. 20) oder an freie Serum-Aminosäuren (s. S. 13 ff).

Auf die Frage einer eventuellen entgiftenden Funktion der Leukocyten sind wir nicht näher eingegangen. Zwar ist von RITOSSA und HIRSCH (1935) berichtet worden, dass menschliche Leukocyten (in vitro) Di-Toxin zu neutralisieren vermögen, doch haben JOCHMANN (1908) und BIOLATI (1935) diese Erfahrungen nicht machen können. Zudem lagen

hierbei Versuchsbedingungen (grosse Leukocytsedimentmengen) vor, die beim SEEMÜLLER-Phänomen nicht vorliegen. Andererseits besteht der von verschiedenen Autoren (WEICHARDT 1934, WESTPHAL, LÜDERITZ und KEIDERLING 1952, HOFF 1957 sowie ZIMMERMANN, BRÜHL, KAISER und OERTEL 1962) beschriebene Leukocytenanstieg nach Injektion von artfremdem Eiweiss (oder anderen unspezifischen Substanzen, wie Lipopolysacchariden oder Pyrifär) nur kurzfristig und hat ihren Höhepunkt nach längstens 12 Stunden bereits überschritten. Zudem beträgt hierbei die Leukocytenvermehrung nicht mehr als 70 % (ZIMMERMANN, BRÜHL, KAISER und OERTEL 1962), was nach den Befunden von RITOSSA und HIRSCH zu gering ist, um eine toxinentgiftende Wirkung zu äussern.

Hingegen konnten wir die von zahlreichen Autoren berichtete entgiftende Funktion applizierter Eisensalz-Lösungen bestätigen (s. S. 27). In Übereinstimmung mit den Befunden von HEILMEYER und KEIDERLING fanden wir ferner, dass durch Verabreichung von artfremdem Serum eine Stimulierung des RES erfolgt, die an einer erhöhten Eisenspeicherung in den Sinusendothelien der Milz erfassbar ist (s. S. 26). Im Gegensatz zu diesen Autoren konnten wir allerdings keinen gleichzeitig erhöhten Eisengehalt in der Leber und keine parallel gehende Abnahme des Serumeisenspiegels feststellen (s. S. 26). Die ausschliesslich nach dreimaliger Applikation von artfremdem Serum nachgewiesene vermehrte Eiseneinlagerung in der Milz ist vielleicht damit zu erklären, dass in der warmen Jahreszeit dieser Vorgang einen stärkeren Stress voraussetzt. Sollte dies zutreffen, wäre zu erwarten, dass in den Wintermonaten sich derselbe Effekt bereits nach einmaliger Seruminjektion einstellt. Mit diesen histochemischen Befunden ist möglicherweise eine Erklärung für das Zustandekommen von SEEMÜLLERS Di-Toxinschutz-Phänomen gegeben. Es sei allerdings dahingestellt, ob hierbei nicht zusätzlich andere Faktoren eine Rolle spielen. Denn die Injektion von artfremdem Serum muss als ein Reiz angesehen werden, der eine

Reihe von komplexen Mechanismen im Organismus bewirkt, die insgesamt als primäre Schutzreaktion oder als "Schnellschutz" (BRANDIS) des Körpers anzusehen sind.

So finden sich in der Literatur zahlreiche Hinweise auf eine Steigerung der allgemeinen Abwehrkräfte, die durch Vorinjektion verschiedener, unspezifischer Substanzen ausgelöst werden. Vor allem bedeutet die Einverleibung eines artfremden Serums (vgl. STERN 1894, ISAEFF 1894, PFEIFFER und ISAEFF 1894, MATHES 1927, H. SCHMIDT und SCHOLZ 1928, PRIGGE 1941) wie auch sonstiger Reizkörper (vgl. SCHNITZER und KÜHLWEIN 1921, KAWAMURA 1931, ERZIN 1937, ØRSKOV und KAUFMANN 1937, ØRSKOV 1940, BRANDIS 1954 und NAUMANN 1958) für den Organismus einen starken Reiz, der verschiedenartigste, teilweise ineinandergreifende, oft schwer fassbare, humorale und zelluläre Vorgänge auslöst. WEICHARDT (1942) spricht in diesem Zusammenhang von einer omnizellulären Reaktion des Organismus bzw. einer Protoplasmaaktivierung. HOFF (1957) sieht im Vordergrund des Geschehens eine Aktivierung hormonal-vegetativ-nervöser Regulationen und umschreibt diese als "vegetative Gesamtumschaltung". Derartige unspezifische Reize führen in der Regel zu einer unmittelbar oder kurz nach Applikation auftretenden und nur wenige Tage andauernden Steigerung der allgemeinen Abwehrkräfte des Organismus gegenüber verschiedensten Noxen (Prinzip der unspezifischen Therapie; bezüglich einer antibakteriellen Resistenzsteigerung s. bei PFANNENSTIEL 1952; bezügl. des Properdins s. bei H. SCHMIDT 1959). Sehr oft äussert sich hierbei eine gewisse, (im einzelnen weitgehend ungeklärte) Spezifität bzw. Selektivität in der Wirkungsrichtung und zwar auch gegenüber Di-Toxin (vgl. H. SCHMIDT und SCHOLZ 1928, HOTTINGER 1936, ERZIN 1937, ØRSKOV und KAUFMANN 1937 sowie BRANDIS 1954). Keiner der um die Aufklärung dieser Vorgänge bemühten Autoren konnte spezifische Antikörper oder eine passive Übertragbarkeit der (vorübergehenden) Resistenz nachweisen. Daher bezeichneten ØRSKOV und KAUFMANN diese unspezifische Resistenzserhöhung zur Unterschei-

dung von einer echten Immunität als Promunität. Speziell bei der Diphtherie soll eine Promunität nur schwer erzielbar sein (BRANDIS 1954), was mit SEEMÜLLERs und unseren eigenen Versuchserfahrungen übereinstimmt. Wenn unseren Befunden zufolge hierbei dem Eisenstoffwechsel eine besondere Bedeutung zukommt, so ist doch eine Mitbeteiligung weiterer Mechanismen durchaus möglich. (Falls durch das Zusammenspiel aller Faktoren die Wirksamkeit von nur 1/2 dlm Di-Toxin aufgehoben wird, überleben die Versuchstiere eine Intoxikation mit 1 dlm.) Für diese Annahme spricht nicht zuletzt die von SEEMÜLLER selbst gemachte Erfahrung, dass durch Vorbehandlung eines Meerschweinchens mit einem Gemisch von artfremdem Serum und Lipoidorganextrakten auch ein Schutz gegenüber Tetanustoxin zu erzielen ist (SEEMÜLLER 1953 a, 1953 b). Im Gegensatz zu der Auffassung von SEEMÜLLER betrachten wir daher das von ihm beobachtete Di-Toxinschutz-Phänomen als ein unspezifisches Geschehen vom Charakter einer Promunitätsreaktion.

D. Zusammenfassung

Es wurde eine Klärung des bisher von keiner Seite überprüften SEEMÜLLERSchen Di-Toxinschutz-Phänomens versucht. Diesem Phänomen liegt die Erfahrung zugrunde, dass Meerschweinchen unter der Voraussetzung vor einer Vergiftung mit 1 dlm Diphtherie-Toxin geschützt sind, dass 2 1/2 Tage zuvor, und zwar jeweils nach der Jahreszeit ein- oder dreimal, artfremdes hämagglutinierendes Serum appliziert wird. SEEMÜLLER war der Auffassung, dass es sich hierbei um eine humorale Umwandlung von Hämagglutinin in Di-Antitoxin handelt, wodurch eine anschließende spezifische Bindung von Di-Toxin ermöglicht werde.

Während die Richtigkeit von SEEMÜLLERS Experimenten sich bestätigen liess, konnten in eingehenden Untersuchungen weder humorale noch zelluläre Antikörper nachgewiesen werden. Da diese Befunde gegen das Vorliegen einer spezifischen Antigen/Antikörper-Reaktion sprachen, wurden Versuche, unspezifische Entgiftungsmechanismen aufzufinden, unternommen. Unter Berücksichtigung von Literaturhinweisen wurden Toxinbindungsversuche mit normalen und sensibilisierten Erythrocyten, mit Aminosäuren und Cholesterin vorgenommen sowie Versuche mit Reitherapeutica (Esberitox und Resplant) und einem NNR-Präparat (Pancortex) durchgeführt. Bei keiner dieser Untersuchungen war ein Schutzeffekt festzustellen. Hingegen wiesen wir nach dreimaliger Serum-Vorinjektion eine verstärkte Eiseneinlagerung in der Milz nach, was als Ausdruck einer erhöhten Aktivität des RES gedeutet werden darf. Im Hinblick auf die von anderen Autoren angegebene und von uns bestätigte entgiftende Wirkung von Eisenverbindungen gegenüber Di-Toxin könnte mit diesen Befunden die Erklärung für das Zustandekommen des SEEMÜLLERSchen Di-Toxinschutz-Phänomens gegeben sein. In Analogie zu anderen, vergleichbaren tierexperimentellen Versuchen würde somit diesem Phänomen ein unspezifischer Mechanismus vom Charakter einer Promunitätsreaktion zugrunde liegen.

E. LITERATUR

- AGNESE, G.: "Sulle oscillazioni stagionali della sensibilitata dell coniglio albino alla tossina."
Ligiene moderna VLVIII, 775 (1955) zit.
nach Z. Bakt. I Ref. 168, 191 (1958)
- AICHAM, H. und BOCK, H.: "Zur Beeinflussung der experimentellen Diphtherie durch Vit C und Nebennierenrindenextrakt."
Mschr. Kinderheilk. 65, 289 (1936)
- ARMANDUÉ, M.: Diskussionsbemerkung zu: SEEMÜLLER, H. (1945)
Schweiz. Z. Path. Bakt. 8, 503 (1945)
- BEHR-GEHRA, W.: "Zur Therapie der malignen Diphtherie. Bluttransfusionen oder Nebennierenrindenextrakt?"
Ref.: Münch. med. Wschr. 561 (1941)
- BERNHARD, H.: "Zur Frage der Nebennierenrindenextrakte."
Kongr. Inn. Med. 343 (1934)
"Über die Beeinflussung diphtherischer Kreislaufschwäche durch Nebennierenrindenhormon und Vit C."
Dtsch. med. Wschr. 28, 1123 (1936)
- BINGEL, A.: "Über die Behandlung der Diphtherie mit gewöhnlichen Pferdeserum."
Dtsch. Archiv klin. Med. 125, 284 (1918)
- BINGEL, A.: "Wirkt das Diphtherieheilserum bei der menschlichen Diphtheriekrankheit spezifisch durch seinen Antitoxingehalt oder unspezifisch?"
Dtsch. med. Wschr. 74, 101 (1949)
- BIOLATI, D.: "Ricerche sperimentali sull ascesso leucino."
Gion. Batter. 15, 225 (1935)

- BLOCH, A.: "Das Cholesterin bei der LIEBERMANN-BURCHARDTschen Reaktion."
Bioch. Z. 257, 171 (1933)
- BRANDIS, H.: "Über die Promunität (Depressionsimmunität)"
Erg. Hyg. 28, 141 (1954)
- OZICKELI, H.: "Beitrag zur heutigen Behandlung der Diphtherie unter besonderer Berücksichtigung der Kortikosteroide."
Münchn. med. Wschr. 426 (1961)
- DEUTSCH, J. und RISSMANN, E. F.: "Zur heutigen Behandlung der Diphtherie unter besonderer Berücksichtigung der Kortikosteroide."
Münchn. med. Wschr. 2406 (1960)
- DIECKHOFF, J. und SCHULER, K.: "Zur Behandlung der toxischen Diphtherie mit Vit C und Nebennierenrindenhormon."
Klin. Wschr. 936 (1938)
- DOERR, K.: "Die Immunitätsforschung"
Wien, Springer Verlag 1947
- DUJARRIC de la RIVIERE und KOSSOVITSCH: Zit. nach H. SCHMIDT und STOCKHUSEN, P.
Dtsch. med. Wschr. 996 (1936)
- EISLER, M. und GOTTDENKER, F.: "Über die Entgiftung des Diphtherietoxins durch Lanolin und Sterine sowie über die Beeinflussung seines Immunisierungsvermögens durch Cholesterin."
I. Mitteilung: Z. Immun. forsch. 90, 427 (1937)
II. Mitteilung: Z. Immun. forsch. 91, 49 (1937)
- EISLER, M. und GOTTDENKER, F.: "Versuche zur Entgiftung bakterieller, pflanzlicher und tierischer Gifte durch Sterine."
Z. Immun. forsch. 92, 112 (1938)

- ERZIN, N.: "Experimentelle Untersuchungen über Misch- und Sekundärinfektionen."
IV. Mitteilung: Über Mischinfektionen mit verschiedenen Diphtheriestämmen."
Zbl. Bakt. I Org. 138, 443 (1937)
- GLEISS, J. und NIGGEMEYER, H.: "Die Behandlung der toxischen und schweren Diphtherie mit Nebennierenrindenhormon."
Arch. Kheilk. 137, 168 (1949)
- GLENNY, A. T. und WADDINGTON, H.: "The immunity index method of testing antigenic values."
J. Path. Bact. 31, 403 (1928)
- GLUSMANN, M. P.: "Über die Adsorptionsfähigkeit der Erythrocyten und die Diphtherie-Immunität."
Bloch. Z. 177, 309 (1926)
- GRIASNOW, N. J.: "Zur Frage nach der Existenz der Diphtherie-Toxin-Adsorption durch Erythrocyten."
Biochem. Z. 184, 28 (1927)
- HEILMEYER, L. und STÜWE, G.: "Der Eisen- und Kupferantagonismus im Blutplasma beim Infektionsgeschehen."
Klin. Wschr. 27, 925 (1938)
- HEILMEYER, L.: "Die Eisentherapie und ihre Grundlagen."
Hirzel Verlag, Leipzig, 2. Aufl. 1944
- HEILMEYER, L., KEIDERLING, W. und WÖHLER, F.: "Der Eisenstoffwechsel beim Infekt und die Entgiftungsfunktion des Eisens."
Dtsch. med. Wschr. 45, 1965 (1958)
- HERBRAND, W.: "Über Ascorbinsäure und Nebennierenrindenhormon bei Diphtherie."
Verh. dtsh. ges. inn. Med. 47, 438 (1935)
- HERBRAND, W.: "Die Bedeutung des Endocriniums bei Infektionen und Intoxikationen."
Med. Klin. 45, 41 (1950)

- HERDER, R.: "Untersuchungen über das Verhalten des Antitoxinspiegels im Blut bei unspezifischer Behandlung der Diphtherie mit Pferdeleerserum."
Z. Kheilk. 56, 294 (1934)
- HETTICHE, O.: "Die Bedeutung der körpereigenen Metalle für die Toxinentgiftung des Organismus."
Klin. Wschr. 1437 (1939)
- HETTICHE, O.: "Der Einfluss von Eisen und Kupfer auf den Verlauf der Diphtherie-Toxinvergiftung."
Z. Immun. forsch. 97, 81 (1940)
- HOFF, F.: "Fieber, unspezifische Abwehrvorgänge, unspezifische Therapie."
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1957
- HOLL, G. und SCHMIDT, H.: "Über Beziehungen zwischen Hämagglutinin, Diphtherietoxin und -Antitoxin."
Z. Immun. forsch. 106, 459 (1949)
- HOTTINGER, A. und LORENZ, E.: "Schickreaktion und Serumwirkung."
Klin. Wschr. 2351 (1931)
- HOTTINGER, A.: "Über die Bedeutung des Antitoxins für die Heilung der Diphtherie."
Schw. med. Wschr. 1256 (1936)
- ISAEFF: "Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera."
Z. Hyg. 16, 287 (1894)
- JOCHMANN, G.: "Über die Beziehung des proteolytischen Leukocytenferments zur allgemeinen Immunität."
Z. Hyg. 61, 71 (1908)
- KAWAMURA, H.: "Experimentelle Untersuchungen über Misch- und Sekundärinfektionen.
I. Über den Einfluss einer experimentellen Rekurrenzinfektion auf eine Infektion mit andersartigen Rekurrenzspirochäten oder Trypanosomen."
Zbl. Bakt. I Org. 120, 59 (1931)

- KEIDERLING, W. und SCHMIDT, H. A. E.: "Die infektiöse und neoplastische Eisenstoffwechselstörung." Eisenstoffwechsel Georg Thieme Verlag 1959
- KIEHL, W.: "Über die Beeinflussung der Schickreaktion durch Leerserum." Monatsschr. Kheilk. 66, 339 (1936)
- KYLIN, E.: "Ist es berechtigt, das Bluteiweiß als ein spezifisches Organ aufzufassen?" Med. Klin. 171 (1935)
- LANDERS, J. W. und ZAK, B.: "Determination of serum copper and iron in a single small sample." J. Clin. Path. 29, 590 (1958)
- LISSITZKY, S., CESAIRE, G. und MASSONET, R.: "Une technique simple d'extraction des acides aminés libres des liquides et extraits biologiques, en vue de leur séparation chromatographiques." Bull. Soc. Chim. Biol. 36, 655 (1954)
- MATTHES: "Die experimentelle und biologische Grundlage der Proteinkörpertheorie." Dtsch. med. Wschr. 53, 1715 (1927)
- MESSER, H.: "Beitrag zur Nebennierenrinden-Therapie bei Diphtherie." Dtsch. med. Wschr. 28, 1131 (1936)
- NAUMANN, G.: "Untersuchungen zur Frage der Prominität bei Corynebakterien." Z. Immun. forsch. 115, 422 (1958)
- NOSTER, W.: "Experimentelle Untersuchungen zur Bindung des Diphtherietoxins." Zbl. Bakt. I Org. 140, 243 (1937)
- ØRSKOV, J. und KAUFMANN, F.: "Untersuchungen über die Typhusimmunität." Z. Hyg. 119, 65 (1937)

- ØRSKOV, J.: "Infektionsmechanische Untersuchungen über unspezifische, lokale gesteigerte bzw. herabgesetzte Resistenz (Promunität bzw. Mucin)."
Z. Immun.forsch. 98, 359 (1940)
- PAKTER, J. und SCHICK, B.: "Influence of vitamin C on diphtheria toxin."
Am. J. Dis. Childr. 55, 12 (1938)
zit. nach Zbl. Bakt. IRef. 131, 105 (1938)
- PARVIS, D.: "Esiste parallelismo tra contenuto in acido ascorbico degli organi e sensibilitata alla tossina difterica?"
Arch. ital. med. Sperim. 8, 293 (1940)
zit. nach: Z. Bakt. IRef. 140 439 (1941)
- PFANNENSTIEL, W.: "Über die Beeinflussbarkeit der keimfeindlichen Kraft des Blutes durch peroral verabreichbares Reizkörperpräparat."
Med. Klin. 47, 1144 (1952)
- PFEIFFER, R. und Dr. ISAEFF: "Über die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität."
Z. Hyg. 17, 355 (1894)
- PHILIPSON, J.: "Experimental studies on enhanced resistance to infection following some nonspecific measures."
Acta path. et microbiol. scandinavia Suppl. 32 (1937)
- PRIGGE, R.: "Prüfung der Diphtherie-Impfstoffe und ihre experimentellen Grundlagen."
Staatsinst. exp. Therap. 32, 1 (1935)
- PRIGGE, R.: "Die natürlichen Abwehrkräfte gegen Infektionen."
Med. Klin. 757 (1941)
- REGAMEY, R.: "L'application du phénomène de SEEMÜLER au titrage de l'anatoxine diphthérique."
Schweiz. Z. Path. Bakt. 9, 565 (1946a)

- REGAMEY, R.: "Application du phénomène de SEEMÜLLER dans la recherche du pouvoir immunisant de l'anatoxine diphtérique."
Rev. d'Immunol. 10, 282 (1946 b)
- REGAMEY, R.: "Titration rapide de la traction diphtérique de vaccins associés, en particulier par la méthode de neutralisation de l'hémotoxine (phénomène de SEEMÜLLER)."
C. r. 3ième rencontre intern. standard. biol. à Opatija 251 (1957)
- REH, Th., ARMANGUE, M., NOVEL, E. und DEDIE, O.: "Quelques recherches sur les faits rapportés par le Dr. SEEMÜLLER: Über ein paradoxes serologisches PHÄNOMEN: "Giftiges Serum wird durch Zusatz von Gift ungiftig."
Schweiz. Z. Path. Bakt. 7, 481 (1944)
- RITOSSA, P. e. HIRSCH: "Modificano i leucociti umani la tossina difterica?"
Ann. Igiene 221 (1935)
zit. nach: Z. Bakt. I Ref. 120, 456 (1936)
- RODRIGUEZ, P. G.: "Zit. bei: Neues aus dem spanischen und portugiesischen ärztlichem Schrifttum."
Dtsch. med. Wschr. 68, 1062 (1942)
- RUDDER, de B.: "Grundriss einer Meteorbiologie des Menschen!"
Springer Verlag 9. Aufl. 1952
- RYBICKA, I. und KUDELSKY, Z.: "Über die antihämolysischen Eigenschaften von Di-Toxin und Anatoxin (Zusammenfassung)."
Med. Dos. - wiad. i Mikrobiol. 13, 117 (1961)
zit. in: Zbl. Bakt. I Ref. 183, 213 (1962)
- SBARSKY, B.: "Adsorption von Eiweissabbauprodukten durch die Formelemente des Blutes in vivo und in vitro."
Biochem. Z. 135, 21 (1923a)

- SBARSKY, B. II. Mitteilung: "Die Adsorption durch die roten Blutkörperchen."
Biochem. Z. 141, 33 (1923b)
- SBARSKY, B. und MICHLIN, D. III. Mitteilung: "Adsorptionsfähigkeit des Blutes verschiedener Tiere."
Bioch. Z. 141, 37 (1923)
- SBARSKY, B. und SUBKOWA, L. V. Mitteilung: "Einfluss des Chinins auf die Adsorption des Diphtherietoxins durch die Erythrocyten."
Bioch. Z. 155, 495 (1925)
- SCHÄFER, K. H.: "Über den Einfluss von Infektionen und ähnlichen Vorgängen auf den Eisenstoffwechsel. Der Einfluss von Infektion, Intoxikation und Sensibilisierung gegen artfremdes Eiweiss auf den Gesamteisen-Gehalt als Mass für den Eisenbedarf des Organismus."
Z. ges. exp. Med. 110, 678 (1942)
- SCHÄFER, K. H.: "Die im Verlauf von Infektionen und Intoxikationen auftretenden intermediären Eisenverschiebungen."
Z. ges. exp. Med. 110, 697 (1942)
- SCHÄFER, K. H.: "Regulation des Eisenstoffwechsels."
Eisenstoffwechsel Georg Thieme Verlag 1959
- SCHIFF, W.: "Untersuchungen zum SEEMÜLLER-Phänomen. I. Mitteilung: Hämagglutinin-Bindung in vitro und intravitale Hämolyse."
Z. Immun.forsch. 118, 36 (1959)
- SCHIFF, W.: "Untersuchungen zum SEEMÜLLER-PHÄNOMEN: II. Mitteilung: Experimentelle Studien über Antikörperbindung in vitro und in vivo."
Z. Immun.forsch. 122, 79 (1961a)
- SCHIFF, W.: "Über einen in vivo wirksamen antihämolytischen Schutzstoff ("Diphthin") aus Corynebakterien."
Path. Microbiol. 24, 299 (1961b)

- SCHIFF, W.: "Untersuchungen zum SEEMÜLLER-Phänomen:
III. Mitteilung: Der serologische Nachweis
der intravitralen Bindung von Hämagglutini-
nen und Hämolsinen durch Diphtherie-Toxin.
Z. Immun.forsch. 122, 95 (1961c)
- SCHIFF, W.: "Untersuchungen zum SEEMÜLLER-Phänomen:
IV. Mitteilung: Die intravitale Hämolyse-
schutzwirkung von Diphtherie-Toxinen und
-Toxoiden."
Z. Immun.forsch. 122, 269 (1961d)
- SCHIFF, W.: "Untersuchungen zum SEEMÜLLER-PHÄNOMEN:
V. (letzte) Mitteilung: Die Bedeutung des
Diphthins für das Zustandekommen des Phäno-
mens."
Z. Immun.forsch. 123, 36 (1962)
- SCHIFF, W., SPELSBERG, E. und GERBERSHAGEN, H.-U.: "Diph-
thinbildung als Unterscheidungsmerkmal zwis-
chen C. diphtheriae und C. paradiphthe-
riae (C. xerose)."
Zbl. Bakt. I. Org. 186, 328 (1962)
- SCHIFF, W.: "Über den Hämagglutininbindungs-Mechanis-
mus des Hämolyseschutzstoffes Diphthin."
Z. Immun.forsch. 127, 266 (1964a)
- SCHIFF, W.: "Über den intravitralen Hemmungsmechanismus
Hämagglutininhemmungs-Mechanismus von Diph-
thin."
Z. Immun.forsch. 127, 296 (1964b)
- SCHIFF, W.: "Zur Frage der Bindung zwischen Diphthin
und Diphtherie-Antitoxin ("Antidiphthin")."
Z. Immun.forsch. 127, 400 (1964c)
- SCHIFF, W.: "Die Aufklärung des SEEMÜLLER-Phänomens."
Z. Immun.forsch. 127, 469 (1964d)
- SCHIFF, W.: "Physikalisch-chemische und immunologische
Eigenschaften von gereinigtem Diphthin."
Z. Immun.forsch. 127, 479 (1964e)

SCHLOSSBERGER, H.: "Immunität."

Handbuch der normalen und path. Physiologie.

Herausgeb.: Bethge, A., Bergmann v. G.,
Emden, G. und Ellinger, A.

Bd. 13 Berlin Springer Verlag 1929

SCHMIDT, H.: "Zur Frage der relativen Immunität von Ratten gegenüber Diphtherietoxin."

Z. Immun.forsch. 54, 518 (1928)

SCHMIDT, H. und SCHOLZ, W.: "Studien zur Kenntnis der Eigenschaften von Di-Toxin-Antitoxingemischen."

VIII. Mitteilung: "Der Einfluss der Eiweissensibilisierung auf die Giftwirkung eines Gemisches von Di-Toxin und antitoxischem homologem Serum."

Z. Immun.forsch. 58, 98 (1928)

SCHMIDT, H. und STOCKHUSEN, P.: "Über die Bindung von Diphtheriegift an Gewebszellen und dessen Lösungsmöglichkeit durch Antitoxin."

Dtsch. med. Wschr. 996, (1936)

SCHMIDT, H.: "Versuche zur therapeutischen Beeinflussung der Diphtheriegift-Wirkung beim Meerschweinchen durch C-Vitamin und Nebennierenhormon-Präparate."

Dtsch. med. Wschr. 1003, (1937)

SCHMIDT, H.: "Grundlagen der spezifischen Therapie"

Bruno Schultz Verlag 1940

SCHMIDT, H.: "Disk. Bemerk. zu SEEMÜLLER, H. (1953)

SCHMIDT, H.: zit. von SEEMÜLLER (1954)

SCHMIDT, H. und SCHMIDT, G.: "Versuche zur Aufklärung des SEEMÜLLERschen Phänomens."

Z. Immun.forsch. 112, 7 (1955)

SCHMIDT, H.: "Fortschritte der Serologie"

Steinkopff Verlag Darmstadt 1955

- SCHMIDT, H.: "Das Properdin"
Steinkopff Verlag Darmstadt 1959
- SCHMIDT, H.: "Diphtherie-Problem"
Behringwerk Mittlg. 39, 39 (1961)
- SCHNITZER, R. und KÜHLEWEIN, M.: "Zur Kenntnis der Depressionsimmunität bei der experimentellen Streptokokkeninfektion."
Z. Hyg. 92, 492 (1921)
- SEEMÜLLER, H.: "Über ein paradoxes serologisches Phänomen: Giftiges Serum wird durch Zusatz von Gift ungiftig."
Schweiz. Z. Path. Bakt. 6, 335 (1943)
- SEEMÜLLER, H.: "Experimentelle Beiträge zur Aufdeckung des Diphtherie-Immunitätsmechanismus."
Schweiz. Z. Path. Bakt. 7, 467 (1944)
- SEEMÜLLER, H.: "Über drei neue serologische Phänomene: das Dissoziations-, das Varianten- und das Blockade-Phänomen zum experimentellen Nachweis der Bindung des Hämagglutinins durch das Diphtherie-Toxin bzw. 'Antitoxin.'
Schweiz. Z. Path. Bakt. 8, 503 (1945)
- SEEMÜLLER, H.: "Die Fehlbindung und die Zweckbindung des Diphtherie-Antigens als experimenteller Beitrag zur Lösung der Frage: Wie entsteht das Diphtherie-Antitoxin?"
Schweiz. Z. Path. Bakt. 9, 555 (1946)
- SEEMÜLLER, H.: "Untersuchungen über die quantitativen Bindungsverhältnisse zwischen Hämolysin und Diphtherie-Toxin bzw. -Toxoid."
Schweiz. Z. Path. Bakt. 10, 433 (1947)
- SEEMÜLLER, H.: "Eine serologische Methode zum Nachweis von zwei verschiedenen Arten von Antitoxin bei der Diphtherie-Immunisierung von Pferden."
Schweiz. Z. Path. Bakt. 11, 539 (1948)

- SEEMÜLLER, H.: "Bemerkungen zu R. DOERRs Kritik an der Umwandlung von Hämagglutinin in Diphtherie-Antitoxin."
Schweiz. Z. Path. Bakt. 12, 550 (1949a)
- SEEMÜLLER, H.: "Bemerkungen zu vorstehender Arbeit von G. HOLL und H. SCHMIDT: Über Beziehungen zwischen Hämagglutinin, Diphtherietoxin und Antitoxin."
Z. Immun. forsch. 106, 469 (1949b)
- SEEMÜLLER, H.: "Untersuchungen über die Bindungsverhältnisse zwischen Di-Toxin bzw. Toxoid und Hämagglutinin vom Meerschweinchen, Kaninchen, Schaf, Pferd und Mensch."
Schweiz. Z. Path. Bakt. 13, 635 (1950)
- SEEMÜLLER, H.: "Weitere experimentelle Beiträge zur Frage der Genese des Diphtherie-Antitoxins."
Schweiz. Z. Path. Bakt. 14, 573 (1951)
- SEEMÜLLER, H.: "Entsteht das Antitoxin aus einem Eiweiss-Antieiweiss-Komplex?"
Schweiz. Z. Path. Bakt. 16, 901 (1953a)
- SEEMÜLLER, H.: "Experimentelle Beiträge zur Frage der Genese des Antitoxins."
Riassunti delle comunicazioni del VI congresso intern. di micorb., Roma 1, 565 (1953b)
- SEEMÜLLER, H.: "Über die Bindung zwischen Hämagglutinin und Diphtherie-Toxin."
Z. Immun. forsch. 111, 485 (1954)
- SMITH, M. D., DALY, J. und MOLONEY, P. J.: "The detoxifying action of human bile on diphtheria."
J. Path. Bact. 47, 625 (1938)
- SPIES, J. R. und CHAMBERS, D. C.: Chemical determination of Tryptophan
Anal. Chem. 20, 30 (1948)

- STEINHARDT, Th. und TÜRK, E.: "Zur Pancortextherapie der schweren Diphtherie."
Arch. Kheilk. 111, 193 (1937)
- STERN, R.: "Über die Wirkung des menschlichen Blutserums auf die experimentelle Typhusinfektion."
Z. Hyg. 16, 458 (1894)
- STOCKHUSEN, P.: "Studien zur Kenntnis der Eigenschaften von Diphtherietoxin -Antitoxingemischen. Zur Frage der Bindung von Diphtheriegift an Gewebszellen und dessen Lösungsmöglichkeit durch Antitoxin."
Z. Immun. forsch. 88 197 (1936)
- SURANYI, L. und JARNO, L.: "Über den Einfluss der Lipoide auf die Toxinwirkung."
Z. Immun. forsch. 57, 199 (1928)
- THADDEA, S.: "Infekt und Nebennierenrinde."
Klin. Wschr. 1275 (1935)
- TONUTTI, E.: "Desoxycorticosteron und Cortison bei Diphtherievergiftung."
Arzneimittelforsch. 2, 997 (1952)
- ULRICH, J.: "Untersuchungen über die Ursachen der Immunität der weissen Maus gegen die Diphtherievergiftung."
Z. Immun. forsch. 95, 399 (1939)
- VALQUIST, B.: "Plasma iron (Transport iron: Circulating plasma or serum iron)"
Eisenstoffwechsel Georg Thieme Verlag 1959
- VOLLAND, W.: "Untersuchungen über den intermediären Eisenstoffwechsel nach wiederholter Injektion artfremden Serums."
Klin. Wschr. 48, 1242 (1940)
- WEICHARDT, W.: "Unspezifische Immunität"
Fischer Verlag Jena 1926

- WEICHARDT, W.: "Über die Grundlagen der unspezifischen Therapie"
Ergebn. Hyg. 16, 1 (1934)
- WEICHARDT, W.: "Einiges über Abwehreinrichtungen auf unspezifischen und spezifischem Wege.
I. Begriffsbestimmung und experimentelle Begründung."
Z. Hyg. 123, 438 (1942)
- WENSE, Th. und GRANZNER, O.: "Zur Bedeutung der Nebennierenrinde und des Kochsalzes bei Infektion und Darmverschluss."
Klin. Wschr. 1336 (1939)
- WERNER, S.: "Zur Therapie der malignen Diphtherie mit Vit C und Nebennierenrindenextrakt."
Klin. Wschr. 17 (1938)
- WESTPHAL, O., LÜDERITZ, O. und KEIDERLING, W.: "Über die Wirkungsweise bakterieller Reizstoffe."
Z. Bakt. I Org. 158, 152 (1952)
- WILDFÜHR, G.: "Zur Frage des Saisongipfels der Diphtherie."
Z. ges. inn. Med. 482 (1949)
- WOHLFEIL, T.: "Der Tryptophan- und Tyrosingehalt des Serums und der elektrodialytischen Fraktionen im Vergleich zu einigen serologischen Reaktionen."
Z. Bakt. I Org. 122, 88 (1931)
- WOHLFEIL, T. und HEYMER, A.: "Chemische Serumeiweissveränderungen nach Zufuhr antigener und nichtantigener Stoffe."
Z. Immun. forsch. 83, 409 (1934)
- WOHLFEIL, T.: "Über Fermenthemmung und -förderung bakterieller Fermente im infizierten Tierkörper.
I. Verlauf der Diphtherie-Infektion unter der Wirkung von Schwermetallen, Phosphaten und Magnesium und deren Bedeutung für die Theorie der Aggressine."
Zbl. Bakt. I Org. 139, 417 (1937)

- WOHLFEIL, T. und BECKER, H.: "III. Die Beeinflussbarkeit der antitoxischen und antiinfektiösen Diphtherieimmunität des Meerschweinchens durch Einverleibung von Ferroammonsulfat, Ferroaskorbinsäure, Phosphaten und Magnesium."
Zbl. Bakt. I Org. 142, 439 (1938)
- ZAK, B. und RESSLER, N.: "Simultaneous micro determinations of copper and iron using mixed phenantrolines"
Anal. Chem. 28, 1158 (1956)
- ZILVA, S.: "The alleged antitoxic action of vitamin C in diphtheria."
Brit. J. exper. Path. 18, 449 (1937)
- ZIMMERMANN, W., BRÜHL, P., KAISER, E. und OERTEL, G. W.: "Unspezifische Abwehrvorgänge in hormonchemischer Sicht."
Z. Immun. forsch. 123, 458 (1962)

An dieser Stelle erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. R. Siegert für die freundliche Überlassung des Themas zu danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dozent Dr. W. Schiff für seine stets hilfsbereite Anleitung und Beratung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 3. März 1939 wurde ich, Erika Textor, geb. Gotthold als drittes Kind des damaligen Amtsgerichtsrats, späteren Senatspräsidenten Dr. jur. Friedrich Gotthold und seiner Ehefrau, Dr. med. Ilse Gotthold, geb. Loewenheim in Berlin geboren. Im Herbst 1945 wurde ich in Berlin in die Volksschule eingeschult. In Kassel besuchte ich von 1950 bis 1958 das dortige Realgymnasium und legte im März 1958 die Reifeprüfung ab.

Im Sommer 1958 begann ich an der Universität in Marburg/Lahn das Medizinstudium. Dort bestand ich nach dem zweiten Semester das Vorphysikum und nach dem fünften Semester das Physikum. Meine klinischen Studiensemester verbrachte ich an den Universitäten in Hamburg, Wien und Marburg. In Marburg absolvierte ich im Frühjahr 1964 das medizinische Staatsexamen.

Während meiner Medizinalpraktikantenzeit arbeitete ich am Hygiene-Institut Marburg, im Kreiskrankenhaus Rotenburg an der Fulda, am Diakonissenhaus in Kassel und am Elisabethkrankenhaus in Kassel. Zur Zeit bin ich am Elisabethkrankenhaus in Kassel als Assistenzärztin tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:

An der Philipps-Universität Marburg die Herren Professoren und Dozenten BERENDES, BOCK, BRAUN-FALCO, BRÜCK, BÜCHER, DIMROTH, EGGSTEIN, EXNER, FÖRSTER, GEDIGK, GEROK, GREBE, GROSS, HAMM, HARTMANN, HENSEL, HILDEBRANDT, HORNUNG, HUBER, JACOB, KOTTMEYER, LANG, LINNEWEH, LÖHR, LÜBBERS, MAHR, von MANGER-KÖNIG, MARX, MATTES, MAURATH, du MESNIL de ROCHEMONT, MEYER, NEUBAUER, NIESSING, NIETH, OKSCHE, PETRY, PIRSON, PRINZ, ROGER, SCHMID, SCHMITZ, SCHÖLMEIER, SCHRAPPE, SCHULTZE, SCHWAIGER, SEIDEL, SIEGERT, SIESS, STEIN, STENDER, STRAUB, STREICHER, WALCHER, WENDT;

an der Universität Hamburg die Herren Professoren und Dozenten DIETEL, DÖRKEN, GADERMANN, HARDERS, HARMSSEN, HÖHNE, KRAUSPE, ROEMER, SAUER, STELZNER;

an der Universität Wien Frau Dozentin OBIDITSCH-MAYER und die Herren Professoren und Dozenten ANTOINE, BRAITENBERG, BURIAN, FELLINGER, KUNDRATITZ, KUNZ, ULLIK, ZISCHKA-KONORSA.

